

**T.C.  
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĐI  
ÜROLOĞİ ANA BİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

132434

**KLASİK 6 KADRAN PROSTAT BİYOPSİSİ YAPILMIŞ VE  
NODÜLER HİPERPLAZİ RAPOR EDİLMİŞ ANCAK PSA  
YÜKSEKLİKLERİ DEVAM EDEN HASTALARDA,**

**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE YAPILAN  
ÇOKLU KADRAN PROSTAT BİOPSİLERİNİN PROSTAT  
ADENOKARSİNOMASI TANISINDAKİ YERİ**

**T.C. YÜKSEKÖĐRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

132434

**ALİ AVCI  
Tbp. Yzb.**

**ANKARA-2003**

## **İÇİNDEKİLER**

I.) ÖNSÖZ

II.) GİRİŞ

III.) GENEL BİLGİLER

A.) ANATOMİ

B.) PROSTAT ADENOKARSİNOMASI:

- a.) ETİOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ
- b.) DOĞAL ÖYKÜ
- c.) PATOGENEZ
- d.) PATOLOJİ
- e.) PROGRESYON PATERNLERİ
- f.) KLİNİK
- g.) TANI
- h.) AYIRICI TANI
- i.) EVRELEME
- j.) DİĞER TÜMÖR MARKERLARI
- k.) TEDAVİ

C.) ADENOKARSİNOMA TANISINDA PROSTAT BİYOPSİ  
TEKNİKLERİ

- a.) PARMAK REHBERLİĞİNDE YAPILAN PROSTAT  
BİYOPSİLERİ
- b.) TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE YAPILAN  
PROSTAT BİYOPSİLERİ

D.) TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ

- a.) PROSTAT BİYOPSİSİNİN RİSKLERİ VE  
KOMPLİKASYONLARI

- b.) TRANSREKTAL VE TRANSPERİNEAL YAKLAŞIMLAR

E.) TUR-P İLE SAPTANAN İNSİDENTAL PROSTAT KANSERİ:

IV.) GEREÇ VE YÖNTEM

V.) BULGULAR

VI.) TARTIŞMA VE SONUÇLAR

VII.) ÖZET

VIII.) İNGİLİZCE ÖZET

IX.) REFERANSLAR

## (I)

### ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Ana Bilim Dalı Başkanlığı'nın 16-05-2000 tarih ve 0530-63-00/106 protokol nolu yazılı emri ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Prostat kanseri, insidensi giderek artan, yeni tanı yöntemleri sayesinde daha fazla sayıda hastaya tanı konabilen ve özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde sağlığı ciddi şekilde tehdit eden bir hastalıktır. Tüm kanserlerde olduğu gibi prostat adenokarsinomasının da tedavisinde ana öge erken tanıdır. Bu nedenledir ki, ailesinde prostat kanseri hikayesi olan 40 yaşın üstündeki erkeklerde, ailesinde prostat kanseri hikayesi olmayan erkeklerde 50 yaşın üstünde herhangi bir klinik yakınması olsun yada olmasın, digital rektal muayine (DRM) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi tayini ile tarama çalışmaları yapılması, anormal bulgu saptanan hastalarda daha ileri tanı yöntemleri yapılması gerekli olgularda prostat biopsisi yapılması uygun olacaktır.

Günümüzde de prostat biopsileri ile gerek tanı şansını arttırmak, gerekse en anlamlı prognostik bilgileri sağlamak için çalışmalar devam etmektedir. Bizde çalışmamızda daha önce klasik sextant prostat biyopsis olmuş sonucu BPH rapor edilmiş, PSA yüksekliği devam eden hastalarda çoklu kadrant yapılan transrektal ultrasonografi eşliğindeki prostat biopsilerinin adenokarsinoma tanısındaki etkinliğini araştırdık.

Gerek tezinin hazırlanma aşaması, gerekse uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; (Em) Prof. Tbp. Tümgeneral Çetin HARMANKAYA'ya, Prof. Dr. Doğan ERDURAN'a, Prof. Dr. Ahmet Fuat PEKER'e, Prof. Dr. Murat DAYANÇ'a, (Tez Danışmanım) Prof. Dr. İbrahim Yaşar ÖZGÖK'e, Doç. Dr. Bedreddin SEÇKİN'e, Doç. Dr. Serdar GÖKTAŞ'a, Doç. Dr. Lütfi TAHMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Mete KİLCİLER'e, Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Yusuf KİBAR'a, Yrd. Doç. Dr. Selahattin BEDİR'e, Uzm Dr. Güner YAKUT'a, Uzm. Dr. Hasan SOYDAN'a, Uzm Dr. Sezgin YAĞCI'ya, Uzm Dr. Emin AYDUR'a, Uzm. Dr. Cem İRKILATA'ya, Kıymetli asistan arkadaşlarım; Dr. Hakan YANARDAĞ'a, Dr. Fahri SÜMER'e, Dr. Hadi Gökhan KOMESLİ'ye, Dr. Emin Ozan AKAY'a, Dr. Arian HODO'ya, Dr. Hidayet ÇOBAN'a, Dr. Hakan ÖZTÜRK'e, ayrıca tüm GATA Üroloji Kliniği personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmamda emeği geçen ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Tbp. Tuğgeneral İbrahim SOMUNCU'ya, Patoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ömer GÜNHAN'a, Doç. Dr. Mutlu SAĞLAM'a, tez istatistiklerimi hazırlamamdaki yardımlarından dolayı Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdülgaffar VURAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bana göstermiş oldukları sabır ve anlayışlarından dolayı sevgili eşim Hedla ve oğlum J. Mert'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ali AVCI  
Ağustos-2003

## (II) GİRİŞ

Prostat Adenokarsinomu (CaP), erkek hastalarda cilt kanserlerinden sonra en sık tanı konulan ikinci kanser tipidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin akciğer kanserlerinden sonra ikinci sıradaki en sık sebebidir (25). Amerikan Kanser Derneği (A.C.S.), 1999 yılında 180.000 erkeğe yeni CaP tanısı konduğunu ve yaklaşık 39.000 CaP nedenli ölüm vakasını rapor etmiştir (25). CaP, erkeklerdeki kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %14'ünden sorumludur (49).

Günümüzde özellikle 50 yaşından sonra insidansı giderek artan böylesine önemli bir kanserin erken tanısının konması, kanserin tedavisi ve hasta yaşam süresi yönüyle çok önemlidir. CaP tanısında, digital rektal muayine (DRM) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) tayini en önemli tarama yöntemleridir. Bu iki parametrenin herhangi birisinde saptanacak bir patoloji, hastanın yakınması olsun olmasın mutlaka araştırılmalıdır. Amerikan Kanser Derneği istatistikleri, CaP sıklığının (tanı yüzdesi) artmasına rağmen, son yıllarda CaP'ye bağlı mortalitenin azaldığını göstermektedir. Bu da, PSA ile yapılan tarama çalışmalarına ve gelişen yeni tedavi yöntemlerine bağlanmıştır (55). Bazen tüm klinik parametreleri normal sınırlarda olan hastalarda yapılan transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrasında yapılan patolojik incelemede hasta CaP tanısı alabilmekte yada klinik parametrelerinde patolojik bulgular saptanan ve prostat biyopsisine karar verilen hastalarda normal prostat dokusu saptanabilmektedir.

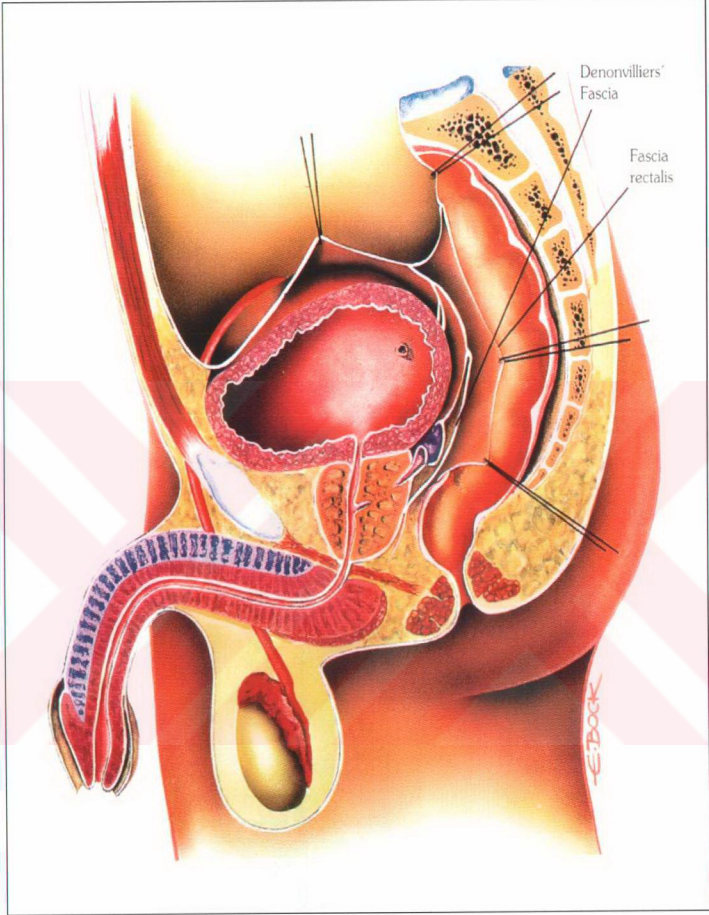
Biz de çalışmamızda; polikliniğimize müracaat eden, DRM ve PSA sonrasında prostat biopsisi yapılmasına karar verilen ve TRUS eşliğinde klasik 6 kadran prostat biyopsisi yapılmış, sonucu benign prostat hiperplazisi rapor edilmiş ancak PSA yüksekliği devam eden ve bu yüksekliğin izah edilemediği hastalarda, transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde çoklu kadran prostat biyopsisi tekniklerini uyguladık ve hangi yöntemin prostat kanseri tanısında optimal olabileceğini araştırdık.

### (III)

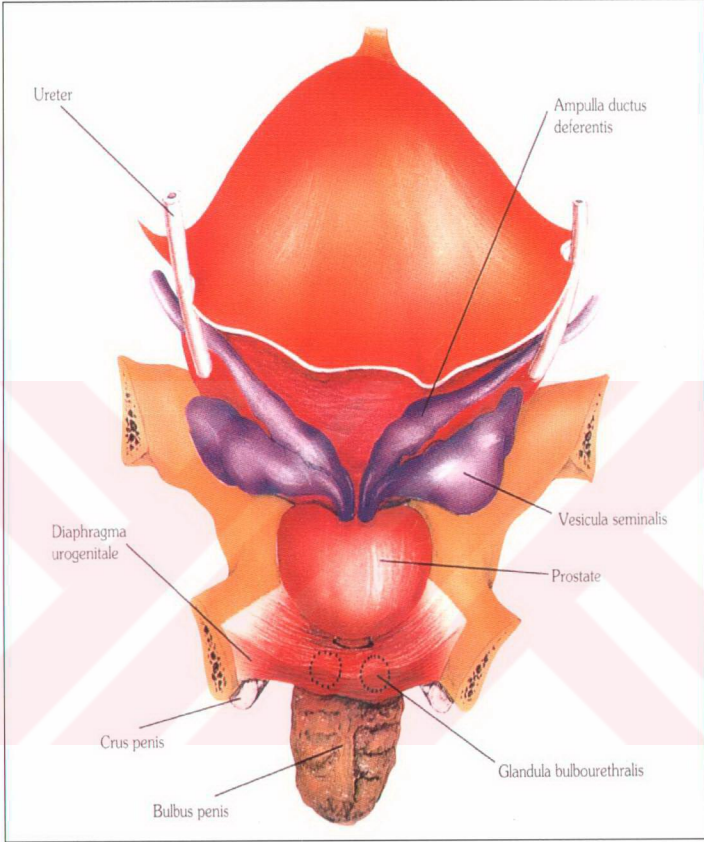
## **GENEL BİLGİLER**

### **A.) Anatomi:**

Prostat glandı, normal erişkinde kranio-kaudal çapı yaklaşık 4 cm., ön-arka çapı yaklaşık 2.5 cm. ve sağ-sol çapı yaklaşık 3 cm. olan, ortalama 20 gr. ağırlığında, tabanı mesaneye komşu, apikal kısmı membranöz üretra ile birleşen piramit şekilli, parankimal yapısında asiner, stromal ve müsküler yapılardan oluşan bir aksesuar bezdir. Posterior yüzeyi düzdür ve ortası hafifçe girintilidir ve bu yüzey ampulla rekti üzerinde yerleşmiştir. Inferior kenarını oluşturan ve apeks adı verilen kısım koninin ucunu yapar ve ürogenital diyafram üzerine oturur. Süperiorunu oluşturan taban kısmı daha geniştir ve mesane ile yakın ilişkidir. Anterior komşuluğunda pubik kemik ve simfisis pubis yer alır. Aralarında anterior periprostatik yağ dokusu ve fasia vardır. Anterior periprostatik yağ dokusu içersinde Santorini adı verilen bir venöz pleksus bulunur. Prostatın lateral komşuluklarını inferiorda bilateral levator ani kasları ve daha süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan, prostat anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül ve periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Rektumla arasında iki adet laminası ve Denonvillier fasiası mevcuttur. Prostata cerrahi olarak erişim kolay değildir, çünkü gland simfisis pubis arkasında, levator ani kasları arasında, derin pelviste yerleşmiştir (Şekil 1 ve Şekil 2).

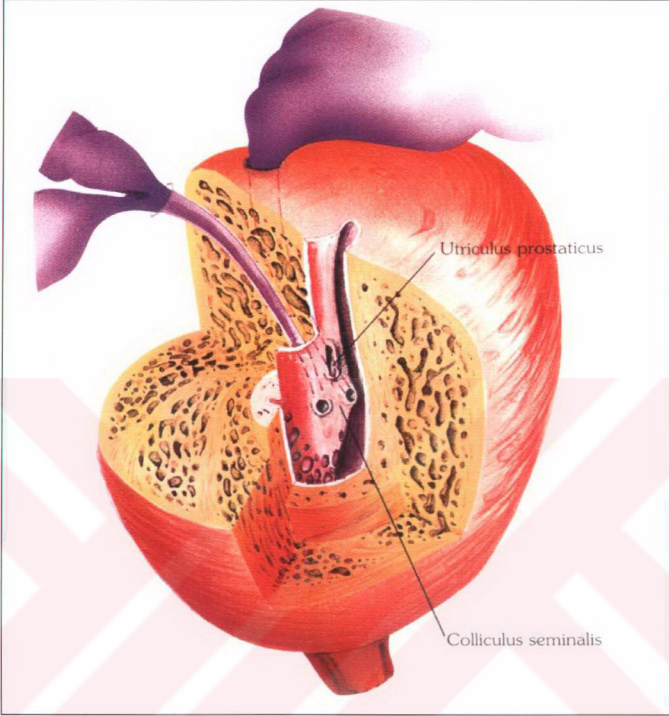


Şekil 1: Prostatın yatay kesitte genel anatomik pozisyonu.



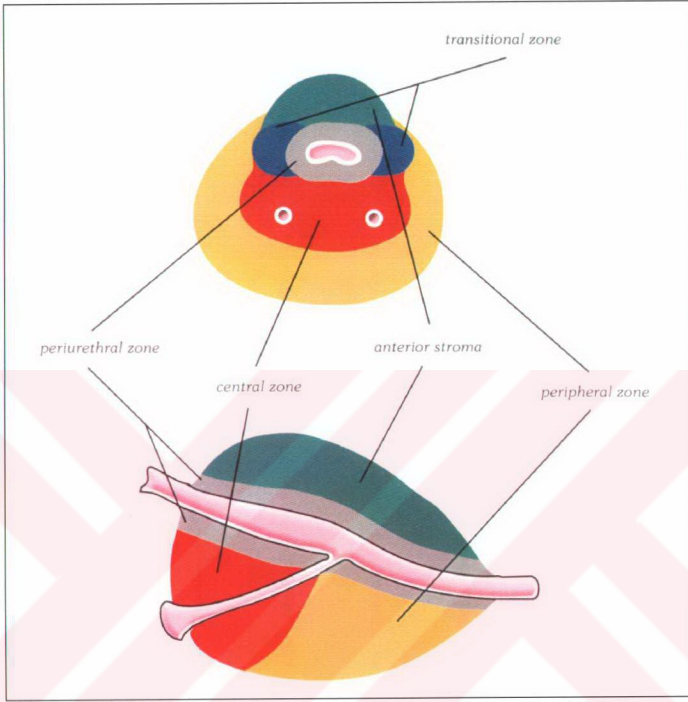
Şekil 2: Prostat glandının anterior kesitte anatomik yerleşimi

Prostat oldukça zengin bir damar ağına sahiptir. Prostatovezikal arter en sık a. İliaka int.'nın gluteopudendal trunkusundan ayrılır. Ancak bazen vezikülodeferensiyal arterle birlikte superior vezikal arterden, hatta internal pudendal yada obturator arterden çıkabilir. Ayrıca a. hemorrhoidalis mediadan gelen küçük aksesuar arterlerdende beslenir. Prostatın inferior kısımları a. pudenda int.'nın prostatoveziküler dalından da kanlanır. Arterler, karşı taraf damarlarla birleşirler. A mesenterika inf.'un dalı olan a. rektalis sup. sıklıkla prostatın üst lateral kısımlarına kan getirir. Bazen a. rektalis media da prostata dallar verebilir.



Şekil 3: Prostatın iç yapısı.

Prostat bezinin %30'u müsküler, geri kalan kısmı ise glandüler bir yapıya sahiptir. Prostatın başlıca posterior ve lateral kısmında bulunan glandüler elemanın duktus ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Organın anterior segmenti fibromüsküler yapıya sahiptir. Erişkin prostatının ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmaları sonucunda Mc Neal 1968 yılında glandüler bölgeyi; periferik zon, santral zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, non-glandüler yapıya sahip bölgeyi ise fibromüsküler stroma ve peri prostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (61) (Şekil 4).



Şekil 4: Mc Neal'ın tanımladığı ve histolojik olarak farklı özellikler gösteren prostat bölgeleri.

*Anterior Fibromusküler Stroma:* Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve musküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Detrüssör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateraldeki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromusküler dokunun bir uzanımıdır.

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

*Santral Zon:* Santral zon prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Yani bu zon verumontanuma doğru daralır ve glandüler kanallar prostat tabanından verumontanuma doğru ilerleyerek buraya açılırlar. Bilateral

seminal veziküller ve vas deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve bilateral ejakulatuar kanalları oluşturup santral zon içinde ilerleyerek yine verumontanumda üretraya açılırlar. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölge , bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeni ile zayıf bir alandır (62).Üstelik santral zon içersinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içersine doğru girintisidir (invagined extraprostatic space). Bu bölge, prostat içersindeki kanser odağının prostat dışına yayılması için uygun bir potansiyel anatomik yoldur. Santral zonü periferik zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırır ve periferik zondaki bir kanser rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (51).

*Transizyonel Zon:* Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan oluşur. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Ancak yaş ilerledikçe gelişen BPH'ne bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. Belign prostat hiperplazisinin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zonlardan 'cerrahi kapsül' adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır (51).

*Periferik Zon:* Glandüler yapıları içeren en büyük bölümdür. Yaklaşık %70'idir. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi, prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeniyle anatomik açıdan zayıf bir alandır ve 'trapezoid bölge' olarak adlandırılır (51). Prostat kanserinin sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

Prostat glandinin dışı, prostatik asinüsler arasındaki dokunun devamı olan aglandüler fibromusküler dokudan oluşan *Anatomik Kapsül* ile sarılıdır. Ayrı bir anatomik yapı olmayıp, 2-3 mm. kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskopik olarak prostat bezinin bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Ayrıca kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiğiinden, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içteki transizyonel zona ait glandüler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre dokuları sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya *Cerrahi Kapsül* denir. Transizyonel zondaki fibroadenomyomanın rezeksiyonu (TUR-P)

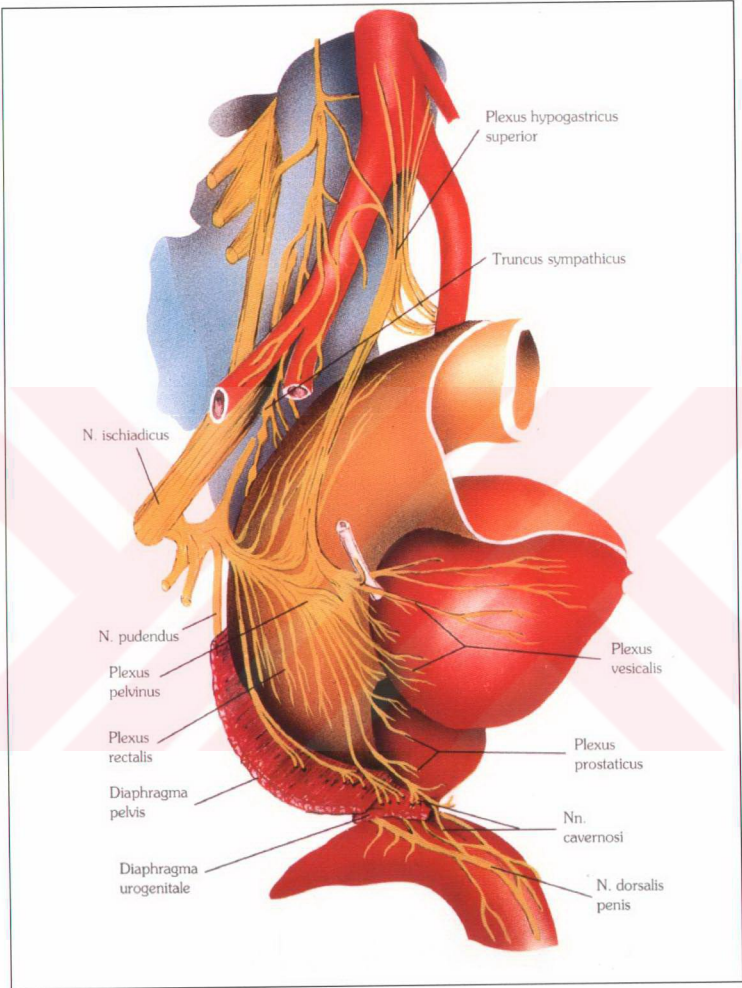
yada enükleasyonundan (Açık Prostatektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denmiştir.

Prostat glandının invazyonu, inferior hipogastrik ve sakral sinir pleksuslarından gelen sekretuar ve motor liflerle olur (Şekil 5).

Prostat bezinin lenfatikleri, glandın çevresinde bir pleksus oluşturarak hipogastrik, sakral, vezikal ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olur.

Seminal veziküller, iki adet, lobüllü, membranöz kesecikten ibarettir. Mesane fundusu ile rektum arasında yerleşmiştir. Her bir vezikül yaklaşık 5 cm. uzunluğunda, 1.2 cm. kalınlığındadır. Şekli piramide benzer ve tabanı geriye, yukarı ve laterale uzanır. Üst uçları üreter giriş yerindedir. Bu uçlar birbirinden uzaktır. Alt uçları birbirine yaklaşır ve prostat tabanına kadar uzanırlar. İç kenarı boyunca duktus deferens bulunur. Her seminal vezikül kıvrılmış tek bir tüpten ibarettir. Alt ucu dar bir duktus halini alır ve duktus deferens ile birleşerek duktus ejakulatoryusu yapar.

Ejekulatuvar kanallar prostat tabanından orta ve lateral lobların arasında öne ve aşağıya doğru dokunun içinde seyreden yaklaşık 2 cm. uzunluğunda bir çift kanaldır. Prostatik utrikulun yan kenarlarına açılırlar.



Şekil 5: Prostat bezinin sinir inervasyonu.

## B.) PROSTAT ADENOKARSİNOMASI

Özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit eden ve sıklığı artan bir kanserdir. Klinik olarak fark edilenler arasında bile biyolojik davranış ve metastazik potansiyel olarak geniş farklılıklar vardır. Prostat kanserinde klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği bir çok seçenek vardır. Bu seçenekler, sadece takipten agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişir (58). 0.2-0.5 cc. Üzerinde hacme sahip olan tümörlerin klinikçe önemli kanserler olduğu düşünülmektedir ve bu olgularda otopsi spesmenlerinde %20 olarak CaP saptanmıştır. Tümör hacminin önemi, hastalığın doğal öyküsüne ve 0.5 cc.'nin üzerindeki tümörlerin daha yüksek grade, ekstrakapsüler yayılım ve metastaza eğilimli olduğu bilgisine dayanmaktadır (66).

### a.) ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ:

Etiyolojisi halen kesin olarak bilinmemekte, ancak bazı faktörlerin sorumlu olabileceği bildirilmektedir.

**YAŞ:** 40 yaşın altındaki erkeklerde nadiren saptanır ve yaşın ilerlemesi ile insidansı giderek artarak, 8. dekada en üst düzeye ulaşır (66). Örneğin 39 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri gelişme ihtimali 1/10.000 iken 60-70 yaş arasında bu oran 1/8'e çıkar (72).

**IRK:** Klinik prostat kanseri sıklığı doğu ülkelerinde düşük, İskandinav ülkelerinde daha yüksektir. Her yaştaki zencilerde, benzer eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumdaki beyazlara oranla sıklık daha yüksektir (72).

**GENETİK PREDİSPOZİSYON:** Tüm prostat kanserlerinin yaklaşık %9'u ve 55 yaşın altındaki olguların %45'i Mendeliyen geçiş gösteren nadir bir otozomal dominant gene bağlanabilir (72). 17. kromozomun p kolundaki bir bölgenin hipermetilasyonu, o bölgedeki bir tümör supresör genin inaktivasyonuna neden olabilir (72). Glutasyon-S-transferaz, serbest radikallerin detoksifikasyonu ve dolayısı ile DNA'nın korunmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Prostat kanseli dokularda Glutasyon-S-transferaz pi geni metilasyonu saptanırken, normal dokularda saptanmamıştır (72). Bir erkekte CaP gelişme riski, kanserin ortaya çıkış yaşına ve etkilenen akrabaların sayısına bağlıdır. 50 yaşında CaP tanısı konmuş ve birinci derece yakınlarında da CaP olan bir hastanın babasında ya da erkek kardeşinde hastalığın ortaya çıkma ihtimali, 70 yaşında tanı konmuş ve ek aile hikayesi olmayan bir hastanın babası ya da kardeşine göre 7 kat fazladır (15).

**HORMONAL ETKİLER:** Doğumsal anorşili olgularda ve genç yaşta kastre edilenlerde CaP oluşmaması, prostat kanserli olgulara androjen verilmesiyle kanser hücrelerinde hızla

çoğalma olması, kastrasyonun; hastalığın seyrinde dramatik bir gerilemeye neden olması, hormonal faktörlerin önemli ve etkili olduğunu düşündürmektedir (64,72).

**DİYET FAKTÖRLERİ:** Özellikle aynı ırksal kökene sahip ama farklı coğrafi bölgelerde yetişen erkeklerde kanser insidensinin farklı olması, diyetteki yağ oranının önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (72).

**ENFEKSİYÖZ AJANLAR, ÇEVRESEL FAKTÖRLER:** Enfeksiyöz ajanların CaP etiyojisiindeki rolünü araştıran epidemiyolojik, virolojik, immünolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Çevresel faktörlerle CaP arasında tam bir sebep-sonuç ilişkisi ortaya konamamıştır (66).

#### b.) DOĞAL ÖYKÜ:

Prostat kanserinin doğal öyküsünü birkaç değişken etkiler. Bunlar arasında, kanserin evre ve grade'i, hastanın yaş ve başka bir hastalık yada malignansisinin varlığı yer alır. Genel olarak, düşük evreli, düşük grade'li prostat kanseri olan hastaların tedaviyle veya tedavisiz prognozları iyidir. Yüksek evreli ve yüksek grade'li kanserli hastalarda tedaviye rağmen prognoz genelde kötüdür. Bununla birlikte, tedavinin prognozu gerçekten etkilediğini gösteren orta derece grade'li hastalarda vardır (66).

Prostat kanserinde izlem alternatifinin yerini savunan bazı araştırmalar mevcuttur. Ancak belli başlı sorunlardan biriside şudur; bu serilerin çoğunun takip süreleri 10 yıldan kısadır, halbuki prostat kanserli hastaların pek çoğu 10-15 yılda kaybedilir. İkinci bir sorunda bu hastaların ileri yaştaki ve ne olursa olsun zaten iyi prognoza sahip olan düşük grade'li olguların ağırlıklı olarak ele alındığı serilerden oluşmasıdır. Üçüncü bir konuda, yaşlı hastaların başka nedenlerle kaybedilmesi ve kansere spesifik sağkalımın saptanmasının çok zor olmasıdır. Gözlemin, aktif tedaviyle karşılaştırılabileceği gerçek bir randomize çalışma yapılmamıştır ve mümkün de olmayabilir (66).

#### c.) PATOGENEZ:

Prostat kanserleri, prostatik asiner hücrelerden kaynaklanan adenokarsinomlardır. Normalde prostat glandı yaşamın beşinci ve yedinci dekadlarında atrofiye uğrar. Geleneksel olarak malign hücre transformasyonunun bu atrofik veya post-atrofik glandlardan meydana geldiği düşünülmekteydi. Ancak, Mc Neal'in çalışmaları, premalign değişmelerin çoğunlukla genç özelliklerini koruyan glandüler yapılarda meydana geldiğini ve daha az oranda post-atrofik glandüler yapılardan geliştiğini göstermektedir. Malign transformasyonun atrofik glandlardan çok aktif glandlarda izlenmesi karsinom gelişimi ile sürekli androjen stimülasyonu arasında bir ilişki

olduğunu düşündürmektedir. Prostat glandlarında, bir grup atipik ve hiperplastik değişiklikler de sıklıkla. Displastik değişiklikler arasında, intraduktal neoplazi yada prostatik intraepitelial neoplazi (PIN) olarak adlandırılan ayrı bir histolojik lezyonda mevcuttur. Prostat kanserli hastaların 1/3'ünde PIN ile birliktelik saptanmıştır. Ancak benign prostat hiperplazili hastalarda lezyon %4 oranında saptanmıştır (66).

#### d.) PATOLOJİ:

Prostat kanserlerinin %70'i periferik zonda gelişirken, %15-20'si santral zonda; %10-15'i ise transizonel zonda başlar. Hastalık çoğu olguda multisentriktir. Grade'leme için birkaç sistem vardır, bunların hepsi glandüler diferansiyasyonun derecesi, sitolojik atipi ve nükleer anormallikler göz önüne alınarak geliştirilmiştir. Tüm bu sistemlerden en fazla kullanılan Gleason sistemidir. Bu sistemde malign glandlar histolojik diferansiyasyon derecelerine göre 1-5 arasında sınıflandırılır. Kesitlerde en çok ve en az görülen glandüler diferansiyasyon patterni baz alınarak 2 grade verilir ve her iki değer toplanarak Gleason skoru elde edilir. Gleason skalasına göre 10 üzerinden, 2-4 skorları iyi diferansiye kanseri ifade ederken, 5-7 skorları orta derecede diferansiye ve 8-10 skorları az diferansiye kanser için kullanılır (66). Tümör grade'i, klinikte prostat kanserinin büyümesi ve ilerlemesinin izlenmesindeki en faydalı belirleyicidir. Ancak, progresyonun tahmin edilmesindeki faydası, grade'in saptanmasındaki subjektiflik ve değerlendirme farklılıkları ile sınırlandırılmıştır. Yine heterojen yapıda bir tümörün örneklenmesi sırasında hata yapılabilir (66).

#### e.) PROGRESYON PATERNLERİ:

Prostat kanserinin doğal seyri bilinmemektedir. Genetik, hormonal, çevresel ve beslenme ile ilgili faktörlerde etkili olabilir. Bir hipoteze göre, bütün kanserler küçük hacimler halinde başlar ve daha büyük hacimlere ulaşırlar. Tümör grade'indeki farklılıklar, mutasyonlara neden olan genetik instabiliteye bağlı olarak meydana gelir. Bunun sonucunda küçük hacimli tümörler metastatik hastalığa ilerleyebilir. Lokal yayılımı etkileyen en önemli faktör, kanserin lokalizasyonudur. Apeks ve taban yerleşimli kanserlerin ekstrakapsüler yayılım yapma ihtimalleri, bu alanlarda kapsülün zayıf olması nedeniyle daha fazladır. Kapsül, komşu organların prostata yapıştığı, sinir ve damar yapılarının prostata girdiği alanlarda zayıftır. Bu zayıf bölgeler içinde prostato-üretral kesişme noktası, mesane boynu ve ejakülatuar duktusların prostata girdiği yer de bulunur. Bu alanların çok yakınından kaynaklanan kanseler üretraya, prostat çevresi yumuşak dokulara, mesaneye ve seminal veziküllere erken yayılım göstermeye meyillidir. Seminal keselere yayılım, kötü prognozu işaret eder, hastaların %50'sinde 5 yıl içinde uzak metastaz gelişir. Rektal

invazyon daha nadirdir ve bu, rektumu prostattan ayıran Denonvillier fasiyasının direncine bağlıdır. Üreterlere direk yayılım saptanabilir. Ancak bu olgu hastalığın geç dönemlerinde ve sıklıkla lenf nodu ve uzak metastaz gelişmişken gözlenir. Kemik metastazı, hematogen metastazın en sık görülen şeklidir ve CaP nedeni ile kaybedilen hastaların %85'inde saptanır. Sıklıkla lomber vertebralarda, pelviste, femur proksimalinde, torakal vertebralarda, kotlarda ve kranial kemiklerde saptanır (66).

f.) KLİNİK:

**Semptomlar:** Çoğu hastada CaP semptom vermez. Daha ilerlemiş evrelerde yaygın hastalık, mesane çıkım obstruksiyonu, akut idrar retansiyonu, hematüri veya inkontinans semptomları ile kendini gösterebilir. Kemik metastazlı hastalarda sıklıkla asemptomatiktir. Nadiren kemik ağrıları, kord basısına sekonder nörolojik semptomlar veya patolojik kırıklar başlangıç bulgusu olabilir. Tanı genellikle rektal muayinede saptanan bir nodül ve/veya PSA yüksekliği nedeni ile alınan prostat biopsisi ile yada prostat büyümesi nedeniyle yapılan ameliyatlarda insidental olarak konur. Prostat kanserlerinin %33-47'lik kısmı genellikle, tanı sırasında bölgesel yada metastatik yayılım yapmıştır (66).

**Bulgular:** Prostat adenokanserinin tek bulgusu anormal rektal dijital muayine olabilir. Bu nedenle, rektal muayinede prostatında düzensizlik yada sert nodül palpe edilen her olguda prostat biopsisi endikasyonu vardır. Nadiren hematüri, prostatın neden olduğu infravezikal obstruksiyona bağlı renal yetmezlik bulguları, kord basısına bağlı nörolojik bulgular da saptanabilir. Ancak bu klinik bulguların çoğu ilerlemiş hastalıkta saptanır (66).

g.) TANI:

Parmakla rektal muayine (DRM), Prostat spesifik antijen (PSA), Transrektal ultrasonografi (TRUS) en sık kullanılan yöntemlerdir. DRM ve serum PSA ölçümü, prostat kanserini saptamak için yapılacak incelemelerden en yararlı olanlarıdır (10, 16, 56).

a.) **Parmakla Rektal Muayine (DRM):** DRM tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu, ekstrakapsüler yayılım hakkında bilgi verebilir. Nodüler, fokal yada diffüz sertlikler, endurasyonlar, glanddaki asimetri tümörü akla getiren ilk bulgulardır. DRM'nin pozitif prediktif değeri (DRM; positive predictive value; test pozitifken kanser saptama ihtimali) kanserden şüphelenme derecesi ve populasyonun tarama mı, yoksa başvuruya mı dayandığına göre %21-53 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (16). Önemli risk nedeniyle PSA düzeyi ne olursa olsun, DRM anormallliği olan hastalarda prostat biopsisi yapılması gerekir, çünkü prostat kanserli hastaların %25'inde PSA seviyesi 4 ng/ml'nin altındadır (16). Bununla birlikte, tarama yapılmış

ve yapılmamış popülasyonlarda PSA yüksekliği yada TRUS anormallliği nedeniyle yapılan prostat biyopsilerinde; DRM'nin, kanserlerin %23-45'ini atladığı saptanmıştır (16).

b.) **Prostat Spesifik Antijen (PSA):** PSA prostat epitel hücrelerinde ve periüretal gland epitelinde üretilen, glukoprotein (33.000 MW) yapılı bir serin proteazdır. Semen likefaksiyonunu sağlar (66, 73). Seminal sıvıda çok yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen hangi mekanizma ile seruma geçtiği henüz tam olarak bilinmemektedir (73). PSA insan prostat dokusu ekstrelerinde ilk kez 1970 yılında tespit edilmiştir, 1979 yılında saflaştırılmış ve 1980 yılında serumda tespit edilmiştir (73). 1980'li yılların sonuna doğru klinikte yaygın şekilde kullanılmaya başlanmış ve CaP için önemli bir tümör belirleyicisi olmuştur. PSA'nın genç erişkinlerde normal değeri 0-4 ng/ml arasındadır. 10 ng/ml'nin üzerindeki PSA değerleri prostat kanseri ile güçlü birliktelik saptanmışken, 4-10 ng/ml arasındaki değerler için 'gri zon' tabiri kullanılır ve genellikle çalışmalar PSA'nın bu aralıkta saptandığı olgularda tanısal testlerin duyarlılık ve özgüllüğünü arttırmaya yöneliktir. Klinik uygulamada, tarama testi olarak aile hikayesi olan hastalarda 40 yaşından itibaren, olmayanlarda ise 50 yaşından itibaren kullanılması önerilir (2, 73). DRM normal olan bireylerde başlangıç PSA düzeyi 2.5 ng/ml'den düşükse iki yılda bir, 2.5-4 ng/ml arasında ise yılda bir kez PSA düzeyi takibi yapılmalıdır. Tarama çalışmalarından elde edilen verilere göre bu ikinci grupta, %50 olguda PSA düzeyi daha sonra 4 ng/ml'nin üzerine çıkmıştır ve bu olgular CaP taşıyorlar ise kanseri saptamak için yıllık takipler yeterlidir (73). BPH'de yapılan çalışmalarda PSA artışı transizyonel zonun büyüklüğüyle orantılıdır ve BPH dokusunun 1 gramının PSA'yı 0.3 ng/ml yükselttiği sanılmaktadır. Bununla birlikte malign glandlar tarafından yapılan PSA üretimi değişkendir ve diferansiyasyon derecesine bağlıdır. İyi diferansiye karsinomu olan gland daha fazla PSA üretirken, non-diferansiye kanser daha az PSA üretir (66). Hem iyi huylu, hemde neoplastik prostat hücrelerinin PSA üretimine katkıda bulunmaları PSA'nın özgüllüğünü azaltmaktadır. PSA için en önemli eleştiri, testin tek başına düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasıdır. Organa sınırlı prostat kanserli olgularda %43'e varan oranlarda normal serum PSA düzeyi saptanırken, BPH'lı hastalarda (tümör saptanmayan) %32'ye varan oranda yüksek serum PSA değerleri tespit edilebilmektedir. PSA değeri 4 ng/ml'den yüksek olan hastalarda %25-30 normal DRM olmasına rağmen CaP saptanmıştır. Kanser olmadan PSA'nın bir şahısta her yıl artışının 0.04 ng/ml ve BPH'lı hastalarda 0.2 ng/ml olduğu saptanmıştır (66). Bu saptamadan hareketle yaşa göre PSA'nın normal sınırları tanımlanmış ve bu çalışmalarda yaşa özgü PSA'nın taramadaki özgüllük ve duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Yaş gruplarına göre normal kabul edilen serum PSA seviyeleri Tablo 1'de gösterilmiştir (66).

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

Tablo 1: Yaşa özgü normal serum PSA değerleri

Bu değerler ışığında düşük PSA'lı daha genç erkekler araştırıldıkça duyarlılık artar ve yüksek PSA'lı daha az yaşlı erkekte prostat biopsisi gerekir, yani özgüllük artar (66, 73). Böylece genç hastalarda organa sınırlı kanser daha erken dönemde yakalanırken, yaşlı hastalarda klinik olarak önemsiz kanserlerin atlandığı varsayılır (73). Serum PSA değeri yüksek olupta prostat biopsisinde kanser saptanmayan hastalarda re-biopsi kararı PSA hızı (PSA Velocity-PSAV) ve PSA dansitesi (PSAD) kullanılarak verilebilir, Carter ve ark. Yılda 0.75 ng/ml yada daha fazla PSA artışının CaP ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (%72 duyarlılık, %95 özgüllük) (73). PSAV hesaplamalarında en doğru değerlendirmeyi yapabilmek için 2 yıllık bir süre içinde en az 3 ölçüm yapmak yada en az 12-18 ay arayla ölçüm yapmak gerekir (73). PSAV şu formülle hesaplanabilir (73).

|                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\frac{\text{PSA}_2 - \text{PSA}_1}{\text{zaman (1)(yıl)}} + \frac{\text{PSA}_3 - \text{PSA}_2}{\text{zaman(2)(yıl)}} \times \frac{1}{2} = \text{PSAV}$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

PSAV ölçümünü kısıtlayan faktörler şunlardır: PSA; kansere spesifik değildir, zaman içinde ve değişik kitlerle farklı sonuçlar alınır. PSA ölçümleri yapılırken, BPH yada kanserin doğal seyri dışındaki araya giren faktörlerin ekarte edilmiş olması gerekir (73). Bu nedenlerle, PSA'nın özgüllüğünü arttırıcı formüller araştırılmıştır. Benson ve ark.'ları 1992 yılında hangi hastalarda biopsiye gerek olduğunu göstermek amacıyla PSA density (serum PSA/prostat hacmi) adında bir kavram ortaya atmışlardır. Kanserli dokuda PSA üretimi genellikle BPH'lı dokuya göre daha fazla olduğundan, PSAD prostatı büyük ve PSA'sı BPH'ya bağlı yüksek bulunan hastalarda, ilk biyopsileri negatif olupta PSA'ları yükselme gösterenlerde re-biyopsi için bir ön belirleyici

olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, PSAD 0.10-0.15 arasında olan hastalarda kanser insidansı %15 iken, 0.15'ten büyük olan hastalarda %60 oranında kanser saptanmıştır (66). Ancak DRM'si normal olan ve PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda biopsiye karar vermede PSAD etkin olmamaktadır (73).

Transizyonel zon PSA dansitesi kavramıda PSA ölçümlerinin özgüllüğünü arttırmak için tanımlanmıştır. Bu kavram, BPH'nın hemen hemen tamamının transizyonel zonda gelişmesine, diğer bölgelerde PSA üreten BPH'lı dokunun bulunmaması fikrine dayanır (9, 85). PSA düzeyinin transizyonel zon hacmine bölünmesiyle elde edilen bu parametre için sınır değer 0.35 ng/ml/cc olarak bildirilmiş ve PSA değeri 10 ng/ml'den küçük olan olgularda pozitif prediktif değeri %74 olarak rapor edilmiştir (73). Ancak, özellikle ultrasonografik değerlendirilmelerde operatörler arasındaki farklar nedeniyle, çeşitli merkezler arasında sonuçların tekrarlanabilirliğinin olmaması bu testin rutin kullanıma girmesini önlemiştir (9, 73). Çeşitli çalışmalarda, PSA'nın serumdaki farklı formlarda bulunduğu ve glandın hastalık durumuna göre bu formların konsantrasyonunun değiştiği gösterilmiştir (2). PSA serumda serbest (free) yada bağlı (complexed) halde bulunur. PSA genellikle proteaz inhibitörü proteinlere bağlanır. Bunların en önemlileri alfa-1 antikomotripsin ve alfa-2 makroglobulindir (2, 85). Bu formların belirlenmesi ve ölçülmesi ve klinik yorumlanmalarıyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Serbest PSA'nın total PSA'ya oranı, özellikle 2.5-10 ng/ml arasındaki PSA'nın özgüllüğünü arttıran ve gereksiz biopsileri azaltan bir kavram olarak ortaya konmuştur (2, 85). PSAD için gereken prostat hacmi ölçümü, PSAV için gereken uzun bir zaman içinde defalarca kan alımı, bu test için gereksizdir. Total PSA düzeyi normal sınırlardaysa, serbest PSA oranı duyarlılığı artırır (kanseri saptama şansını artırır). Total PSA düzeyi hafif artmışsa, özgüllüğü artırır (gereksiz, negatif biyopsi sayısını azaltır). Serbest PSA oranı için henüz standart bir sınır değer kabul edilmemiş olmakla beraber, 0.15 ile 0.26 arasında değerleri öneren çalışmalar vardır (85). Serbest PSA oranı kabul edilen sınır değerinin altına düştükçe özgüllük artar, duyarlılık düşer; sınır değerinin üzerine çıktıkça duyarlılık artar, özgüllük azalır. Sınır değeri düşük tutmakla negatif biyopsi sayısı azalır, ancak mevcut kanseri atlama ihtimali artar; sınır değerinin yüksek tutulmasıyla daha fazla olguda kanser saptanırken, negatif biyopsi oranı da artar ve testin kullanım amacı olan gereksiz biyopsileri azaltmak anafikrinden uzaklaşmış olur.

Halen çalışma aşamasında olan başka bir PSA türevi parametrede, ProstASURE Index'tir. Bu parametre hasta yaşı, serum PSA, serum prostatik asit fosfataz ve serum kreatin kinaz gibi değişkenler göz önüne alınarak biyoistatistiksel-matematiksel bir işlemle elde edilir (73). İndeks değeri şu şekilde sınıflandırılır:

Zon 1: <0.0

Zon 3: 0.5-1.0

Zon 2: 0.0-0.5

Zon 4: >1

ProstAsure Index değerleri zon 3 ve 4'te bulunan hastalarda (>0.5) CaP yönünden belirgin risk taşımaktadırlar ve biyopsi endikasyonu vardır. İlk çalışmalarda bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü serbest PSA oranına göre daha yüksek bulunmuştur (serbest PSA sınır değeri 0.15 alındığında) (73). ProstAsure index'le ilgili çalışmalar halen devam etmekte olup rutin klinik kullanıma girmemiştir.

Evreleme açısından PSA, klinisyenin en çok yararlandığı yöntemlerden biri olup Gleason skoru, sistematik biyopsi ve PSA preoperatif dönemde kombine kullanılan parametrelerdir. Preoperatif gleason skoru< 6, PSA< 20 ng/ml ve evre T1a veya T2a kombinasyonundaki hastaların %80-90'ının hastalığı organa sınırlı iken, evresi T1b, T2b veya T2c olan hastaların %60-70'inin organa sınırlı olduğu gösterilmiştir (66).

Evreleme açısından, PSA tek başına sadece %50-60'lık bir doğruluk sağlar. Örneğin Oesterling ve ark., PSA'nın tanıdaki doğruluk oranını kapsüler penetrasyon için %55 ve seminal vezikül ve lenf nodu tutulumunu %50 olarak yayınlamıştır. Ercole ve ark. PSA'nın ektrakapsüler tümörü olan hastaların %59'unda yüksek (10 ng/ml'nin üzerinde) ve kapsüle sınırlı hastalığı olanların %7'sinde yine yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Stamey ve ark., PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan olguların lenf nodu tutulumuyla ilişkisiz, 40 ng/ml'nin üzerindeki seviyelerin ise %63 ihtimalle lenf nodu tutulumuyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (66).

PSA'nını en değerli yanı, radikal prostatektomi sonrası nükslerin saptanmasındadır. PSA'nın radikal prostatektomi sonrası sıfıra inmesi beklenir (her laboratuvarında değişmekle birlikte Hybritech yöntemini kullanan laboratuvarlar için 0.2 ile 0.6 arası) aksi rezidüel hastalık varlığını düşündürür. Radikal prostatektomi sonrası başlangıçta sıfıra inen PSA değerleri sonradan yükselirse, bu hastalığın nüks ettiğini düşündürür (66).

PSA, ilerlemiş CaP olan hastaların takibinde de etkin bir tümör belirleyicisi gibi gözükmektedir. Killian ve ark. düzenli olarak ölçülen PSA değerleri ile hastalıksız sağkalım oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Ercole ve ark.'ları, evre D2 prostat kanseri olan 86 hastanın %98'inde, PSA seviyelerinde yükselme olduğunu bulmuşlardır. Stamey ve ark.'ları evre D2 hastalığı olan 22 olgunun %100'ünde PSA'nın yüksek olduğunu saptamışlardır (66).

#### h.) AYIRICI TANI:

Rektal muayinede prostatta anormal bulgular saptanması pekçok değişik durumla ilişkili olabilir. Bir prostat anormalliğinin biyopside malign sonuçlanması ihtimali %33 ile %50 arasında değişir. Prostatik nodüller, belign hiperplazi, kronik inflamasyon ve prostatit, prostat tüberkülozu, önceki

biyopsilere bağılı fibrozisle, prostat kistleri yada taşlarıyla ilişkili olabilir. Hastanın öyküsü ve fizik muayinesindeki ipuçları diğer hastalıklara yönlendirebilir. Benign hiperplazi, genellikle, uzun bir obstruktif üriner semptomlar hikayesi ve kanserde olduğundan daha büyük bir prostatla ilişkilidir. Tüberküloz, etkenle karşı karşıya kalma öyküsünde, önceden geçirilmiş pulmoner tüberküloz hikayesinde, ateş, steril pyüri varlığında akla gelmelidir. Epididim lezyonlarında prostat tutulumu da sıktır. Prostatit sıklıkla uzun bir hikaye ve prostatik sekresyonlarda yada idrarda patolojik düzeyde lökosit bulunması durumunda düşünülmelidir. Hepsinde de tanı, biyopsi ve histopatoloji ile doğrulanır. Hematüri ve mesane çıkım obstruksiyonu bulguları ile başvuran hastalar, diğer hematüri ve obstruktif semptomlar yönünden araştırılmalıdır. Bunlar arasında benign prostat hiperplazisi, mesane ve böbrek patolojileri vardır. Kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve vertebral kollaps nedeniyle omurilik basısı yine prostat kanserinin ekarte edilmesi için rektal muayineyi gerektirir. Kemik pelviste sklerotik lezyonları, anormal serum alkali ve asit fosfatazı olan asemptomatik hastalarda, Paget hastalığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Normal PSA düzeyleri ve ağırlık taşıyan hatlar boyunca karakteristik subperiosteal kortikal kalınlaşma, Paget hastalığının CaP'dan ayırımını sağlar.

i.) EVRELEME:

Prostat kanserinin 4 evresi vardır (66).

*Evre A (T1) kanserler:* BPH için cerrahi de insidental olarak saptanırlar.

A1 (T1a): Cerrahiyle çıkarılan total glandın %5'inden azını tutan, iyi veya orta diferansiye hastalık (Gleason skoru:2-7) veya glandda 3 odaktan daha azında görülen hastalık.

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

T1c: TRUS'ta lezyon yada yüksek PSA nedeni ile yapılan biyopsi ile saptanmış, tuşede benign intiba uyandıran non palpabl hastalık.

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

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

*Evre D kanserler:* Metastazik hastalığı temsil ederler.

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

D2: Uzak organ ve kemik tutulumunu temsil ederler.

*Evrelemeyi tablo halinde verecek olursak:*

| <b><u>TNM Evreleme Sistemi</u></b>                                                           | <b><u>AUA (Modifive Jewett Evreleme Sistemi</u></b>                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tx</b> Tespit edilemeyen primer tümör                                                     |                                                                                             |
| <b>To</b> Primer tümör bulgusu yok                                                           |                                                                                             |
| <b>T1a</b> Tümör insidental, histolojik olarak<br>Rezeke edilen dokunun $\leq$ %5            | Stage A1 Fokal                                                                              |
| <b>T1b</b> Tümör insidental, histolojik olarak<br>Rezeke edilen dokunun $>$ %5               | Stage A2 Diffüz                                                                             |
| <b>T1c</b> İğne biyopsisi ile tespit edilen<br>Non palpabl tümör (PSA $\uparrow$ )           | Stage Bo                                                                                    |
| <b>T2a</b> Palpabl, bir lobun yarısı veya<br>Daha azı                                        | Stage B1 Palpabl, < bir lob, < 1.5 cm.                                                      |
| <b>T2b</b> Palpabl, >bir lobun yarısı,<br>Diğer lob intact                                   |                                                                                             |
| <b>T2c</b> Palpabl, her iki lob tutulmuş                                                     | Stage B2 Palpabl, her iki lob tutulmuş, > 1.5 cm.                                           |
| <b>T3a</b> Unilateral, ekstrakapsüler yayılım                                                | Stage C1 Seminal vezikül tutulumu yok                                                       |
| <b>T3b</b> Bilateral, ekstrakapsüler yayılım                                                 |                                                                                             |
| <b>T3c</b> Seminal vezikül yayılımı                                                          | Stage C2 Bir veya iki seminal vezikül yayılımı                                              |
| <b>T4a</b> Mesane boynu, eksternal sfinkter,<br>Veya rektuma yayılım                         |                                                                                             |
| <b>T4b</b> Levator kaslarına yayılım veya<br>Pelvis duvarına yayılım                         |                                                                                             |
| <b>Nx</b> Tespit edilemeyen bölgesel lenf nodu                                               |                                                                                             |
| <b>No</b> Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                   |                                                                                             |
| <b>N1</b> $\leq$ 2 cm tek bir lenf noduna metastaz                                           | Stage D1 Pelvik lenf nodu tutulumu<br>yada hidronefroza neden olan<br>üreteral obstruksiyon |
| <b>N2</b> $>$ 2 cm $\leq$ 5 cm tek bir lenf nodu<br>veya multibl $\leq$ 5 lenf nodu tutulumu |                                                                                             |
| <b>N3</b> $>$ 5 cm lenf nodu tutulumu                                                        |                                                                                             |
| <b>Mx</b> Tespit edilemeyen uzak metastaz                                                    |                                                                                             |
| <b>Mo</b> Uzak metastaz yok                                                                  |                                                                                             |
| <b>M1a</b> Bölgesel lenf nodu                                                                | Stage D2 Kemik, akciğer veya diğer                                                          |
| <b>M1b</b> Kemik                                                                             | dokulara metastaz                                                                           |
| <b>M1c</b> Diğer bölgeler                                                                    |                                                                                             |

Tablo 2: Prostat adenokarsinomasının evrelendirilmesi.

DRM lokal yayılımının belirlenmesinde değerli bilgiler verebilir. Mevcut endurasyonun lateral kenarlarda devamlılığı, pelvik ve rektal duvardaki endurasyonlar, seminal veziküllerin palpe edilebilir hale gelmesi, kötü prognostik bulgulardır. Ancak DRM ile evreleme, birkaç nedenle hatalı olabilir. İlk olarak, DRM bir noktaya kadar yapan hekimin deneyimine bağlıdır ve bu nedenle değerlendirme hatalarına açıktır. Patolojik muayine ile karşılaşıldığında, tümör hacmi genellikle olduğundan daha küçük olarak değerlendirilir. DRM ile, tüm evre T1 kanserler atlanır (66). 153 hastalık bir seride, DRM anormallliği tek lobta mevcutken, TRUS eşliğinde bilateral biyopsiler yapılmış ve %42 olguda bilateral kanser saptanmıştır (21). TRUS ile prostat kanserinin ekstrakapsüler yayılımı hakkında fikir edilebilir. US ucuz olması, daha az zaman alması ve aynı anda biyopsi almaya imkan tanınması yönüyle avantajlıdır (66).

BT veya MRI ile pelvik lenf nodu tutulumu araştırılabilir. BT'nin lenf nodu tutulumunu tespit etmedeki duyarlılığı %50-75, özgüllüğü %86-100, doğruluğu ise %83 ile 92 arasında değişir. PSA> 20 ng/ml, gleason skoru>7 olmadıkça başvurulacak bir yöntem değildir. Ganglion tutulumu için kriter, sadece lenf nodunun büyüklüğü olduğu için, yanlış negatif ve yanlış pozitif bulgular sıktır. Bu nedenle BT ancak yaygın hastalık durumunda yararlı olabilir (66).

MRI, CaP tanısında değerli değildir. Çünkü maliyeti yüksektir ve belign-malign proses MRI'da maskelenebilir. Ancak, bilinen hastalığın ekstrakapsüler yayılım yada seminal vezikül invazyonu yapıp yapmadığını ultrasonografiye oranla daha iyi ortaya koyar. MRI tekniğinin evrelemedeki doğruluğu %83-89, duyarlılığı %88-90 arasındadır. Son zamanlarda endorektal MRI kullanım alanına girmiştir ve bu yeni teknik ekstrakapsüler yayılımı daha doğru saptamaktadır. MRI tekniğinin bir avantajıda, nörovasküler, sinir koruyucu cerrahiye yardımcı olmasıdır (66).

İskelet sistemine olan metastazları belirlemede metilen difosfonat ile işaretlenmiş Tc99m sintigrafileri kullanılır. Kemik sintigrafilerinde yalancı pozitiflik oranları %2'den az olarak rapor edilmiştir. Yalancı pozitiflik nedenleri dejeratif artrit, Paget hastalığı ve travmadır. Tanıda ilgili bölgelerdeki lezyon direkt grafiyle kontrol edilmelidir. Şüpheli durumlarda BT ince kesitleri veya lokalize (endorektal) MRI yararlı olabilir. Kesin tanı için kemik biyopsisi gerekebilir (66).

Prostat kanserinde lenf nodu tutulumunu gösteren en iyi teknik pelvik lenf nodu disseksiyonudur (PLND). Lateralde iliak arter lenfatiklerinin korunması, aşırı pelvik lenfatik dokunun çıkarılması ile oluşabilecek alt ekstremitelerde ödem riskini azaltmaktadır. Pelvik lenfadenektominin diğer komplikasyonlarından semptomatik lenfosel ancak %2-3 hastada görülmektedir. Son zamanlarda laparoskopik PLND popüler hale gelmiştir (66).

#### j.) DİĞER TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ:

Tümör grade'i ve PSA'dan ayrı olarak DNA ploidisinin de CaP prognozunu belirlemede yararlı olduğu bildirilmiştir. Bir çok çalışmada düşük grade'li tümörlerin diploid, yüksek grade'li tümörlerin aneuploid olduğu saptanmıştır. Tribukait'in çalışmasında da, diploid tümörlerin tedaviye aneuploid tümörlerden daha iyi cevap verdiği görülmüştür. Ploidi ile yaşanan problemler arasında, heterojen tümörlerde örnekleme hataları, standardize yöntemlerin olmayışı ve üniversal olarak uygulama imkanı bulunmamasıdır. Ploidinin tümör grade'i üzerine, değerlendirme farklılıklarından doğan hataların daha az olması gibi bir avantajı vardır (66).

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

Halen klinik olarak kullanılmayan, araştırma safhasında olan bir çok teknik bulunmaktadır. Örneğin, patoloji spesmeninde veya serumda polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) p53 geni, retinoblastoma geni, e-myc, CIS, ras, c-erbB-2, caveolin gen ekspresyonlarının tespiti, bcl1-2, p27, E-cadherin, büyüme faktörü ve stokin ekspresyonu seviyelerinin (transforming growth alpha, beta) tahmin edilmesi, manyetik rezonans spektroskopisi bu yeni tekniklerdendir (46, 66).

#### k.) TEDAVİ:

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi, hormonaterapi, kemoterapi ve krioblasyon bulunmaktadır. Bu seçenekler, hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu ve yaşam beklentisi, hastanın ve hekimin tercihleri göz önünde tutularak değerlendirilir. Bu seçeneklerin çeşitli kombinasyonlar halinde uygulanması da mümkündür (66).

(C)

## **PROSTAT BİYOPSİ TEKNİKLERİ**

a.) Parmak eşliğinde yapılan biyopsiler:

1.) *İnce iğne aspirasyonu (İİAB)*: Bir flexible 23 gauge aspirasyon iğnesi, iğne klavuzu ve aspirasyon enjektörü ile yapılır. Aspire edilen materyal camlara yayılır, kurutulur ve May Grünwald veya Papanicolau boyaları ile boyanır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin birkaç avantajı vardır. Hastaya ayaktan, anestezisiz bir prosedür olarak uygulanabilir, birden fazla aspirasyon yapılarak, prostatın geniş bir alanından hücreler elde edilir. İğne klavuzunun kolayca kontrol edilebilir olması, iğnenin küçük kalibresi, küçük nodüllerden yeterli bir şekilde biyopsi alınmasına imkan sağlar, ileri derecede şüpheli nodüllerde biyopsinin sık aralıklarla tekrar edilmesi hastanın prosedürü iyi tolere etmesi sayesinde mümkündür. İçerisinde hematüri ve sepsisin bulunduğu komplikasyon oranının tru-cut tekniği ile kıyaslandığında çok düşük olduğu ve sonuçlardaki doğruluk oranında yine bu teknikle karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir. İİAB'nin dezavantajı ise, örneklemeyi yapan üroloğun ve örnekleri değerlendirecek sitopatoloğun teccübeli olmasının gerekmesidir. Ayrıca, sitolojik atipik hiperplazinin bariz malignensi ile karıştırılması ihtimalide mevcuttur (45).

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

3.) *Transrektal biyopsiler*: Rektal yoldan 18-20 gauge iğneler kullanılarak tru-cut yada aspirasyon biyopsileri yapılabilir. Yaylı biyopsi tabancalarının kullanımı ile daha az ağrı uyandırarak, daha uniform örnekleme yapmak mümkündür. Kalın iğne kullanılması enfeksiyon, ağrı ve kanama riskini artırır. Bu teknikte işaret parmağı ile prostattaki anormal alan hissedilir, iğne rektal yoldan bu lezyona yönlendirilir, rektum mukozası geçilip prostat kapsülü perfore edildikten sonra biyopsi tabancası ateşlenir.

b.) Ultrasonografi (US) rehberliğinde yapılan biyopsiler:

Öncelikle prostatın endosonografik anatomisine bir bakacak olursak;

Prostatın endosonografik incelemesi transüretal ve transrektal olarak yapılabilir. Transüretal inceleme rutin değildir. Prostatın endosonografik incelenmesi TRUS ile inceleme ile eş anlamlıdır. TRUS longitudinal ve transvers planlarda yapılabilir. Transvers imaj prostatın lateral bölümlerinin ve simetrisinin değerlendirilmesinde etkilidir. Longitudinal imaj ise apeksten tabana kadar tüm prostat ve mesane boynunu değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca biyopsi işlemleri sırasında biyopsi iğnesinin tüm trasesi boyunca demonstre edilebilmesi, hem iğnenin hemde lezyonun aynı anda izlenebilmesi nedeni ile tercih edilir. Seminal vezikül invazyonu yapmış prostat kanserlerinde kitlenin demonstrasyonu longitudinal bakı ile daha rahat yapılabilmektedir (89). Prostat bezi TRUS'ta üniform ve homojen görünümündedir. Prostatın santral ve periferik zonlarının ekojeniteleri arasında farklılık olmadığından normal prostatlarda bu iki zon TRUS ile ayırt etmek zordur. Prostat kapsülü prostatı çevreleyen ve prostat parankimine göre hiperekojen bir yapıdır. Periprostatik venöz pleksus kapsülün daha iyi değerlendirilmesini sağlayan doğal bir akustik pencere oluşturur. Prostatik üretra normaldeki kollabe konumunda iken prostatın tabanından apeksine doğru uzanan hiperekojen bir çizgi şeklinde görülür. Periüretal glandüler doku diğer prostat dokusuna göre hafif derecede hipoekojendir (80). Seminal veziküller prostatın tabana yakın posterior bölümündeki 'papyon' şeklinde bir çift organdır. Prostata göre ekojenitesi daha düşük olan tübüler yapılardır. Lümenleri anekoik ve bazen hipoekoik karakterde seminal vezikül sıvısıyla dolu olup içlerinde septasyonlardan dolayı artmış ekojeniteler görülür. Mesanede az miktarda idrar varken seminal veziküller optimal düzeyde değerlendirilebilir. Sagittal bakıda prostat tabanında arka kesimde gaga şeklinde görülürler. Seminal veziküller ile prostat arasındaki bu normal ilişkinin bozulması prostat kanserlerinde seminal vezikül invazyonu açısından uyarıcı olmalıdır (89).

US probu perineye yada rektuma konarak, transperineal yolla biyopsi alınabilir. Transperineal US eşliğinde lezyona yönelik biyopsilerde başarı şansı, TRUS eşliğinde yapılanlara göre daha düşüktür. Bu yöntem çeşitli nedenlerle rektal yolun kullanılmadığı (inflamatuar bağırsak hastalıkları, miles operasyonu gibi) hastalarda tercih edilebilir.

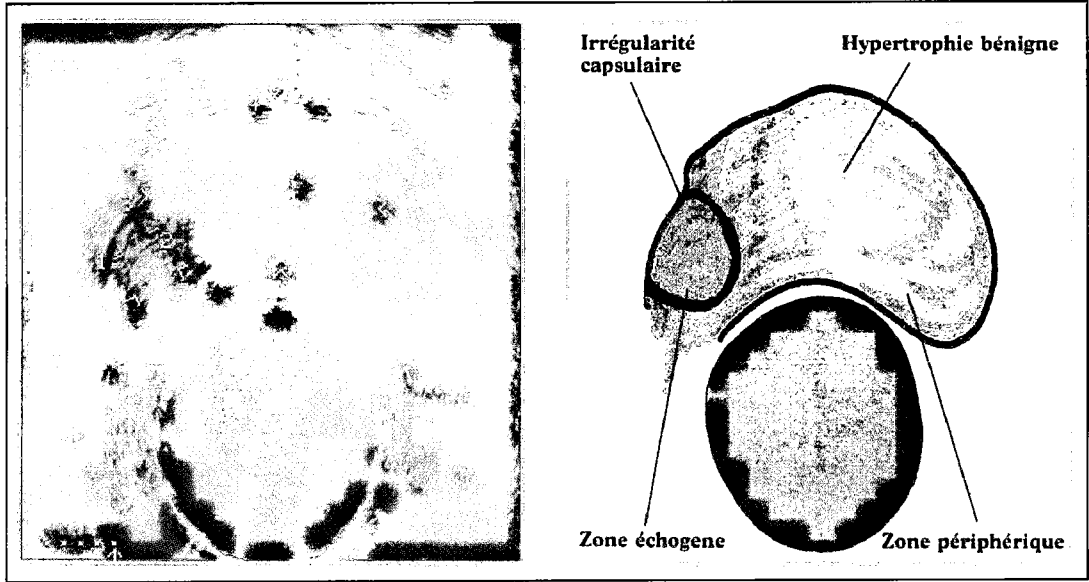
(D)

## **TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ**

Prostatın ultrasonik incelemesi transabdominal, perineal, transüretal yada transrektal yoldan yapılabilir. En iyi görüntü kalitesi transrektal yoldan elde edilir. Bugünkü prostat görüntüleme tekniği 1971 yılında Watanabe tarafından önerilen yöntemeye dayanır (1).

Non-palpabl olup TRUS ile tanı konan ve radikal prostatektomi yapılan olgularda patolojik olarak organa sınırlı pekçok hastanın bulunması bu metoda yönelik ilginin artmasına neden olmuştur. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada CaP tanısında yeterli ölçüde özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir(36). Corter ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, TRUS'un özgüllüğü %68, duyarlılığı ise %52 olarak bulunmuştur. Sistematik sekstant biyopsilerin ve seminal vezikül biyopsilerinin yapılabilmesi TRUS'un güvenilirliğini arttırsada, mesane boynuna yayılımın, üretal ve transizyonel zonun tutulumunun saptanmasında güvenilir değildir. Bütün bu bölgeleri, normalde karışık ekojeniteye sahiptir ve komplikasyon ihtimali nedeniyle biyopsi yapılması zordur. Transizyonel zonda gelişen kanserler, yine transizyonel zon boyunca dağılmış küçük odaklar halindedir ve bu nedenle ultrasonografi aletlerinin rezolüsyonları dışındadır (66).

Prostat kanserinin TRUS ile tanısı, malign nodüllerin sonografik olarak gözlendiğinde hipoeoik görünmesi gerçeğine dayanır. Malign tümörün kompakt ve ileri derecede sellüler yapısının, hücreler arasında minimal interfaz yarattığı, bunun da minimal internal ekolara neden olduğu varsayılmaktadır. Öte yandan normal glandüler yapılar, bazal membrana sahip olmaları ve bunların arasında stromal doku bulunması nedeni ile internal ekolar üretirler (Şekil 6).



Şekil 6: Periferel zondan köken alan CaP'nun TRUS görünümü ve şematize hali.

#### a.) BİOPSİSİNİN RİSKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI:

TRUS eşliğinde, 18G iğne ve tam otomatik biopsi tabancası ile yapılan prostat biyopsilerinin morbiditesi düşüktür. İşlemden önce kanama-pıhtılaşma zamanının rutin olarak kontrol edilmesi gerekli değildir. Ancak hastanın kanamaya eğilimi arttıran ilaç kullanıp kullanmadığı mutlaka kontrol edilmeli, anti kuagülan ilaçlar biopsiden en az 3 gün önce kesilmeli, kanama ve pıhtılaşma zamanı biopsi öncesi kontrol edilmelidir (21). TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin komplikasyonları;

- a.) Hematüri
- b.) Hematokezi
- c.) Hemospermi
- d.) Ürosepsis
- e.) Diğer infeksiyonlar
- f.) Arteriyovenöz fistül
- g.) İğne traktında meydana gelebilecek tümör ekimi (seeding)

a.) Hematüri: Hem transrektal hemde transperineal biyopsilerde görülür. %35-46 arasında bildirilmiştir (39, 79, 93). Hastaların %20-25'inde biyopsiden hemen sonra gross hematüri görülebilir. Az miktarda kanama bir haftaya kadar devam edebilir. Majör kanaması olan hastalar mutlaka takip edilmelidir ve oluşan kuagülum parçalarına bağlı nadir olarak üriner retansiyon görülebilir (93).

- b.) Hematokezi: %9.4 oranında bildirilmiştir (79). Rifkin'in yaklaşık 20.000 olguluk serisinde sadece 2 hasta rektal kanama nedeni ile hospitalize edilmiş, ancak hiçbir hastada transfüzyon gerektirecek kanama olmamıştır.
- c.) Hemospermi: %5-46 oranında rapor edilmiştir (39, 79, 93). Klinik olarak önemli olmamakla birlikte, hastanın bu durum hakkında önceden bilgilendirilmesi yararlı olacaktır. Hemospermi ve kanama ile ilgili diğer komplikasyonlar, alınan biyopsi sayısı ile de doğru orantılı olarak bulunmuştur (39).
- d.) Ürosepsis: Prostat biopsisinin majör riski olan sepsis, %2'ye varan oranlarda bildirilmiştir. Enfeksiyonla ilgili risk faktörleri araştırılmış ve sonuçta, transrektal yoldan biyopsi yapılan hastaların, 18G altında iğne kullanılan hastaların (79), steroid tedavisi altında olan hastaların (79), daha büyük risk taşıdığı, transüretral kateterli, diabetli hastaların, prostatitli ve geçirilmiş üriner tract enfeksiyonu olan hastaların ise daha az risk taşıdığı bildirilmiştir (5). Biyopsi sayısı ve biyopside CaP saptanması ile enfeksiyon arasında da bir ilişki saptanmamıştır (5). Özellikle transrektal yoldan biyopsi yapılacak hastalarda biyopsi öncesinde ve sonrasında kullanılmak üzere antibiotik profilaksisi yapılmalıdır (5, 79).
- e.) Doppler US çalışmaları, biyopsiden hemen sonra arteriovenöz fistüller geliştiğini ancak bu fistüllerin çoğunun 18 dakika içinde kaybolduğunu göstermektedir. Doppler US arter ve venler arasındaki köprüleşmeyi gösterebilir, ancak bu bulguların klinik önemi henüz ortaya konamamıştır (79).
- f.) İğne traktında meydana gelebilecek tümör yayılması (seeding): Teorik olarak mümkün olmakla birlikte çok düşük oranda gerçekleşebileceği tahmin edilmektedir (79).
- Bir olguda TRUS esnasında sürekli valsalva manevrası yapmaktan kaynaklanan intraoküler basınçta artmaya bağlı valsalva retinopatisi geliştiği, bu nedenle geçici görme kaybı olduğu, fakat tablonun spontan düzeldiği bildirilmiştir (33).
- b.) TRANSPERİNEAL VE TRANSREKTAL YAKLAŞIMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI:**
- Endorektal sonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri için transrektal yolda, transperineal yolda doğrudur. İki yönteminde avantaj ve dezavantajları şöyle özetlenebilir (79).
- a.) Doğruluk: Belirli bir alandan örnekleme yapmak için her iki yöntem de eşit doğruluğa sahiptir.
- b.) Pozisyon: Transperineal biyopsinin litotomi yada lateral dekubitus pozisyonunda yapılabilir.
- c.) Komplikasyonlar: Komplikasyon insidensi transrektal yaklaşımda anlamlı olarak daha yüksektir (93). Ancak bunlar klinik olarak çok önemli değildir. Transperineal yaklaşımda vagovagal refleks aktivasyon riski daha yüksektir. Thompson ve ark.'larının 1982 yılında

yaptıkları bakteriyolojik çalışmada her iki yaklaşımın neden olduğu bakteriemi ve enfeksiyon oranları araştırılmıştır (93) (Tablo 3). Aynı çalışmada, transrektal yaklaşımda antibiotik profilaksisinin bakteriemi ve enfeksiyon oranını %57'ye düşürdüğü ve enfeksiyonu önlediği saptanmıştır (93). 150 hastalık bir çalışmada US eşliğinde transperineal prostat biyopsisi yapılmış ve karşılaşılan komplikasyonlar rapor edilmiştir. Bu seride barsak hazırlığı yapılmamış, profilaktik antibiotik verilmemiş; biyopsi öncesi pıhtılaşma zamanı ve platelet sayısı kontrol edilmemiştir. Düzenli aspirin kullanımı kontraendikasyon nedeni olarak kabul edilmezken, antikoagülan kullanmakta olan hastalara biyopsi yapılmamıştır. 150 hastadan 1 tanesi septisemi şüphesi nedeni ile hospitalize edilirken, 1 tanesinde akut üriner retansiyon gelişmiştir. 1 hastada dizüri saptanmış ancak enfeksiyon saptanmamıştır. Olguların %42'sinde hematüri, %13'ünde hemospermi, %31'inde de klinik rahatsız edici ağrı saptanmıştır. Biyopsi sonrasında hastaların sadece %18'inde analjezi gerekmiştir. Çoğu komplikasyon ilk 48 saatte ortaya çıkmış ve belirtilerin %65'ten fazlası yine ilk 48 saatte kaybolmuştur(84).

| YAKLAŞIM      | Bakteriemi | Enfeksiyon                 | İzole edilen organizma |
|---------------|------------|----------------------------|------------------------|
| Transperineal | %40        | %27<br>(Hepsiasemptomatik) | Cilt kontaminantları   |
| Transrektal   | %100       | %87 (%27 semptomatik)      | Anaeroblar, E.Coli     |

Tablo 3: Transrektal transperineal yaklaşımda prostat biyopsilerinin neden olduğu bakteriemi ile enfeksiyon oranları ve izole edilen mikroorganizmalar.

Günümüzde transrektal yaklaşım çok daha fazla tercih edilmektedir. Ancak enfeksiyon oranının transperineal yaklaşımda çok daha düşük olması nedeni ile yaşlı düşükün hastalarda bu yöntemi öneren çalışmalar vardır (93).

(E.)

## **TUR-P İLE SAPTANAN İNSİDENTAL PROSTAT KANSERİ:**

TUR-P, günümüzde BPH cerrahi tedavisinde altın standarttır. BPH prostatın transizyonel zonundan kaynaklanır. Büyüyen adenomatöz doku, prostatik üretraya bası yaparak, obstruktif miksiyon yakınmalarına neden olur. Açık prostatektomide, adenomatöz doku parmak yardımı ile enükle edilir, TUR-P’de ise, transüretal yoldan, parçalar halinde rezeke edilir. Her iki durumda da, sıkışmış periferel zon (cerrahi kapsül), hastada kalır; anatomik kapsüle kadar rezeksiyon mümkün değildir. Bu nedenle, her iki yöntemde CaP’nin definitif küratif tedavisi için uygun değildir.

Preoperatif dönemde klinik ve laboratuvar yöntemleriyle değerlendirerek BPH tanısı konan hastaların TUR-P spesimenlerinde insidental CaP saptanabilir. Bu olgular, saptanan tümörün hacmi, rezeke edilen spesimenin hacminin %5’inden az olduğunda T1a, daha fazla olduğunda ise T1b olarak sınıflandırılır. Hacmi küçük olsada iyi differansiye olmayan tümörler T1b olarak sınıflandırılmalıdır (34). T1a tümörlerde izlem iyi bir alternatifken, T1b tümörlerde agresif bir cerrahi girişim planlanması söz konusudur (37, 57). Bu nedenle, özellikle küratif bir girişimden yarar görme adayı olan olgularda (10-15 yıllık yaşam beklentisi olan, ko-morbiditesi olmayan hastalar), T1 tümörlerin evrelemesi büyük önem taşır.

Rezeksiyon spesimenindeki tümör hacmi doğru bir evreleme için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, rezeksiyon spesimeninde tümör bulunsa da, bulunmasa da, geride tümör kalmış olma ihtimali vardır. TUR-P sonrası radikal prostatektomi yapılan olguların spesimenlerinin incelendiği çalışmalarda, %20 olguda belirgin hacimde kanser saptanırken, %80 hastada minimal kanser saptandığı yada reziduel tümöre rastlanmadığı bildirilmiştir (57). Evrelemede belirleyici bir faktör de patolojik inceleme için doku hazırlanması tekniği ile ilgilidir. TUR-P ile prostat glandı, doku parçaları (chip) halinde rezeke edilir. Bu parçaların örnekleme yöntemi ile değilde tamamının incelenmesi ile, insidental prostat kanseri tanısının 2-3 kat daha fazla konabileceği rapor edilmiştir (37). Yine, rezeksiyon materyalinin tamamının incelenmesi ile T1a olgularının bir kısmı T1b olarak saptanabilir.

Rezeksiyonla, PSA üreten adenomatöz dokunun bir kısmı çıkarıldığından, postoperatif PSA değerleri hakkında doğru bir yorum yapmak mümkün olmayabilir. Feneley ve ark.’ları PSA, PSAD, TRUS ve PSAV değerlerinin biyopsi ile gösterilmiş reziduel tümör ile ilişkisini araştırmış (34), ve TUR-P sonrasında seri PSA ölçümlerinde yıllık %20’den fazla bir artışın, reziduel tümör varlığı ile belirgin bir ilişki gösterdiğini saptamışlardır.

İnsidental prostat kanserinin evrelemesinde 'Re-TUR-P' önerilmektedir (34, 37). Bunun nedeni, TUR-P ile periferik zon, anterior prostat dokusu ve verumontanumun distalindeki apikal dokunun rezeke edilememesidir.

TRUS eşliğinde periferik zon biyopsileri alınarak da rezidüel tümör araştırılabileceği bildirilmiştir (30, 34, 37). Biyopside 3 örnekten fazlasında yada herhangi bir örneğin %50'den fazlasında tümör bulunması, gleason grade 4-5 saptanması belirgin tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur (57).

MRI: yüksek maliyeti, kısıtlı duyarlılığı nedeni ile evre T1 prostat kanserli hastalarda önerilmemektedir (37).

İnsidental prostat tümörlerinin davranışını belirlemede önerilen diğer bir yöntemde DNA ploidi çalışmalarıdır. Aneuploid tümörlerin diploid tümörlerden daha agresif davranışlı olduğu bildirilmiştir (37).

Rezidüel prostat kanseri saptanan hastalarda, uygulanan TUR-P'nin, sonraki tedavi seçeneklerini ne şekilde etkileyeceği araştırılmıştır. TUR-P'nin daha sonra yapılacak bir radikal retropubik prostatektominin sonuçları üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı, ancak TUR-P sonrası 1 ay içinde yapılan radikal perineal prostatektomi ve radyoterapinin komplikasyonlarının (inkontinans, mesane boynu darlığı) anlamlı oranda arttığı bildirmiştir (60). Bu nedenle radyoterapi yapmak gerekiyorsa, TUR-P sonrası 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir (60).

Sonuç olarak TUR-P ile insidental tümör saptananlarda izlenecek yöntem, hasta yaşı ve yaşam beklentisi, rezeksiyon spesimeninin histopatolojik değerlendirilmesi, PSA artış hızı, takip döneminde anormal DRM bulgusunun ortaya çıkması ve TRUS eşliğinde alınacak biyopsi ile belirlenebilir ve hastaya göre şekillendirilebilir (30, 34, 37, 57).

## (IV)

### GEREÇ VE YÖNTEM

1999-2003 yılları arasında GATA Üroloji Ana Bilim Dalı Polikliniğine alt üriner sistem yakınmaları ile müracat eden, 40 yaşın üzerindeki erkek hastalar digital rektal muayine, pelvik US, üroflowmetri, tam idrar analizi ve serum PSA/free PSA seviyesi tayini yapılarak değerlendirildi.

Serum PSA ölçümü, GATA Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında ve Biokimya Ana Bilim Dalında PSA IRMA (Coat-A-Count, Diagnostik Products Corp., Los Angeles, CA.) yöntemiyle, sabah saatlerinde ve aç karna alınan serum örneğinden yapıldı.

DRM anormallliği ve/veya PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde olan, daha önce TRUS eşliğinde biopsi yapılmış ama sonuçta belign nodüler hiperplazi rapor edilen yada ilk kez polikliniğimize müracat eden (daha önce prostat biyopsisi yapılmamış) toplam 435 hastaya TRUS eşliğinde 12 kadrant prostat biyopsisi uygulandı. Daha önce klasik sextant prostat biyopsisi uygulanmış ve belign nodüler hiperplazi rapor edilmiş PSA yüksekliği devam eden, DRM'de nodül saptanan 117 hastaya TRUS eşliğinde 12 kadrant prostat rebiyopsisi yapılarak çalışmamıza alındı.

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi Üroloji Ana Bilim Dalı'nda bulunan Siemens Sonoline A cihazı, 7.5 Mhz rektal prob ile ve 18G, 20 cm'lik Mannan tam otomatik prostat biyopsi iğnesi kullanılarak tüm hastalara 12 kadrant prostat biyopsisi uygulandı.

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi sonucuna göre hastalar; CaP saptanmış ise evreleme çalışması sonrasında cerrahi, medikal yada radyoterapi tedavi protokolüne alındı, CaP tanısı olmayan hastalar ise antibiyoterapi verilerek PSA takibine alındı gerekli olan hastalarda 2., yada 3. kez prostat biyopsileri planlandı. takip sonucunda tanısı BPH olan hastalara hem diagnostik hemde infravezikal obstruksiyon bulguları nedeni ile TUR-P yada transvezikal prostatektomi operasyonu planlandı. Prostat biyopsileri negatif ancak yapılan ameliyat sonrası operasyon spesimeninde kanser saptanan hastalar da evreleme çalışmasını takiben ek tedavi yada takip protokolüne alındı.

#### *Biyopsi öncesi hazırlık dönemi:*

Hastalar, polikliniğimizde yapılan klinik değerlendirilmenin ardından TRUS eşliğinde prostat rebiyopsisi yapılmasına karar verilmiş ise ilk adımda hasta bilgi dosyası hazırlandı. Tüm hastalara yapılacak olan biyopsi işlemi ve teknik hakkında detaylı bir bilgilendirme için konuşuldu. Daha önce serum PSA yüksekliği nedeni ile bir kez klasik sextant prostat biyopsisi uygulanmış hastalar tez çalışma grubu oluşturularak dahil edildi. Hastalara biyopsiden bir gün öncesi sıvı bir diyet

uygulamaları istendi. Ayrıca hastaya biyopsiden önceki gün sabah ve akşam olacak şekilde 500 mgr. peroral kinolon grubu antibioproflaksi başlandı ve biyopsi sonrası 3 gün daha aynı dozda devam edildi. Kliniğimizde yapılan prostat biyopsilerinden 1 saat önce Fleet Enema ile rektal lavman yapıldı ve US bölgesinin barsak artıklarından temizlenmesi sağlandı. Ayrıca hastalar iki gruba ayrılarak; birinci grupta biyopsiden 10 dk önce anestezik ve kayganlaştırıcı olarak 5 ml. Instillagel ( Farco Pharma GMBH, Köln Germany. İçeriği: Lidokain hidroklorür, klorheksidin glukonat, metil p-hidroksi benzoat, propil p-hidroksi benzoat ve jel) rektal uygulanan, ikinci grupta ise lokal anestetik ajan kabı içerisinde sıvı vazelin konan ve kontrol grubu olarak planlanan hasta grubu ile çift kör sorgu ve plasebo kontrollü çalışmamız ilede TRUS işleminde lokal anestezinin etkinliği değerlendirildi. Biyopsi işlemine başlarken sıvı ultrasonografik jel, prob kayganlaştırıcısı olarak kullanıldı. Tüm hastalarda TRUS eşliğinde prostat biyopsisi işlemi sırasında duydukları rahatsızlık not edilerek hasta bilgi formuna işlendi.

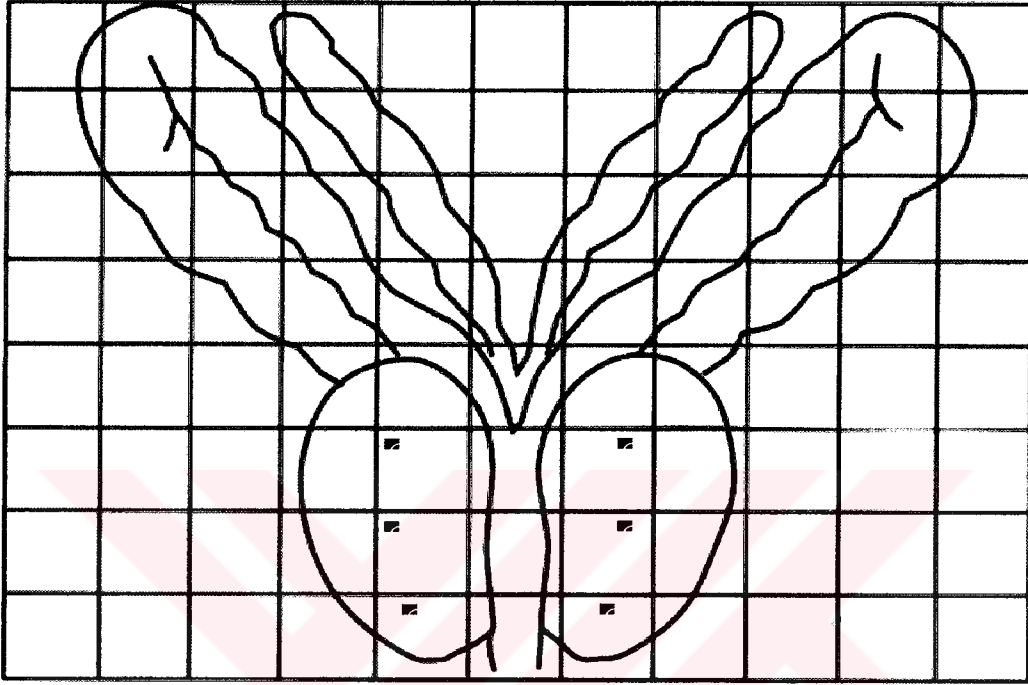
**Biyopsi aşaması:**

TRUS eşliğinde prostat biyopsi endikasyonu olan hastalardan 12 kadrant prostat biyopsi örnekleme yapıldı. Toplamda biyopsi spesimenleri için 8 adet formollü tüp hazırlandı. Tüpler; sağ 1, 2, 3, 4 ve sol 1, 2, 3, 4 olarak numaralandı. Sağ 1 nolu tüpe sağ lob periferik zondan alınan süperior, medium, inferior alanlardan alınan prostat spesimenleri kondu. Sağ 2 nolu tüpe sağ lob transizyonel zon apikalden alınan örnek kondu. Sağ 3 nolu tüpe sağ lob transizyonel zon bazaldan alınan spesimen kondu. Sağ 4 nolu tüpe ise sağ lob santral zondan alınan ‘periüretal’ biyopsi spesimeni kondu. Aynı işlemler sol prostatik lobtan alınan biyopsiler içinde uygulandı (Tablo 4) (Şekil 7, Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10).

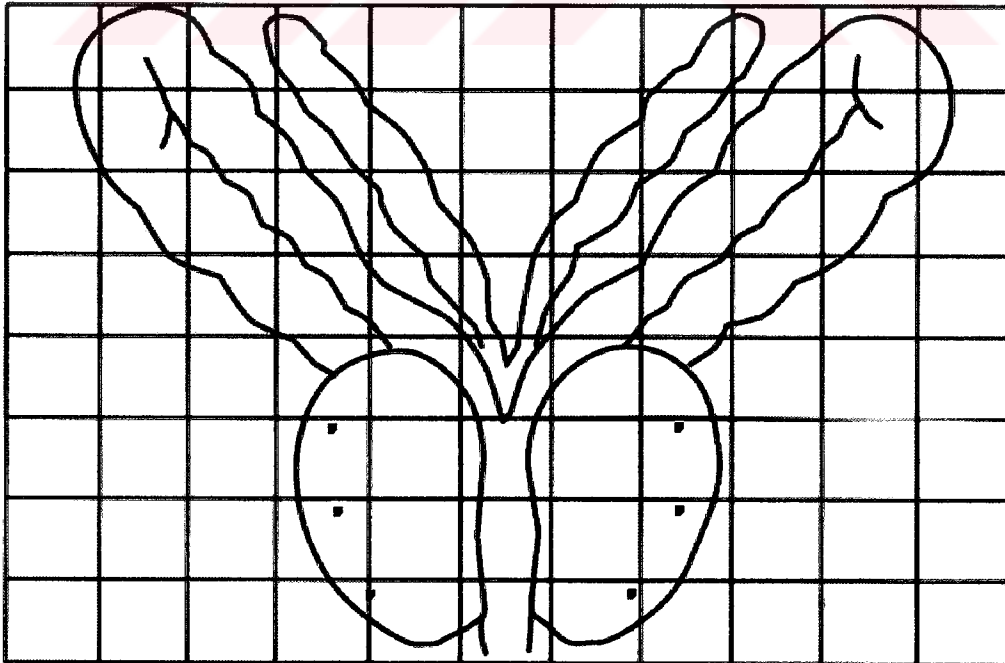
| SAĞ LOB             | SOL LOB             | BİYOPSİ SAYISI | BİYOPSİ<br>LOKALİZASYONU          | TOPLAM BİYOPSİ<br>SAYISI |
|---------------------|---------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------|
| PERİFERAL<br>ZON    | PERİFERAL<br>ZON    | 3 (X2)         | Süperior,<br>Medium,<br>İnferior. | 6                        |
| TRANSİZYONEL<br>ZON | TRANSİZYONEL<br>ZON | 2 (X2)         | Süperior,<br>İnferior.            | 4                        |
| SANTRAL<br>ZON      | SANTRAL<br>ZON      | 1 (X2)         | Medium<br>(Paraüretal)            | 2                        |

Tablo 4: 12 kadrant prostat biyopsisi spesimen alınan bölgelerin yerleri.

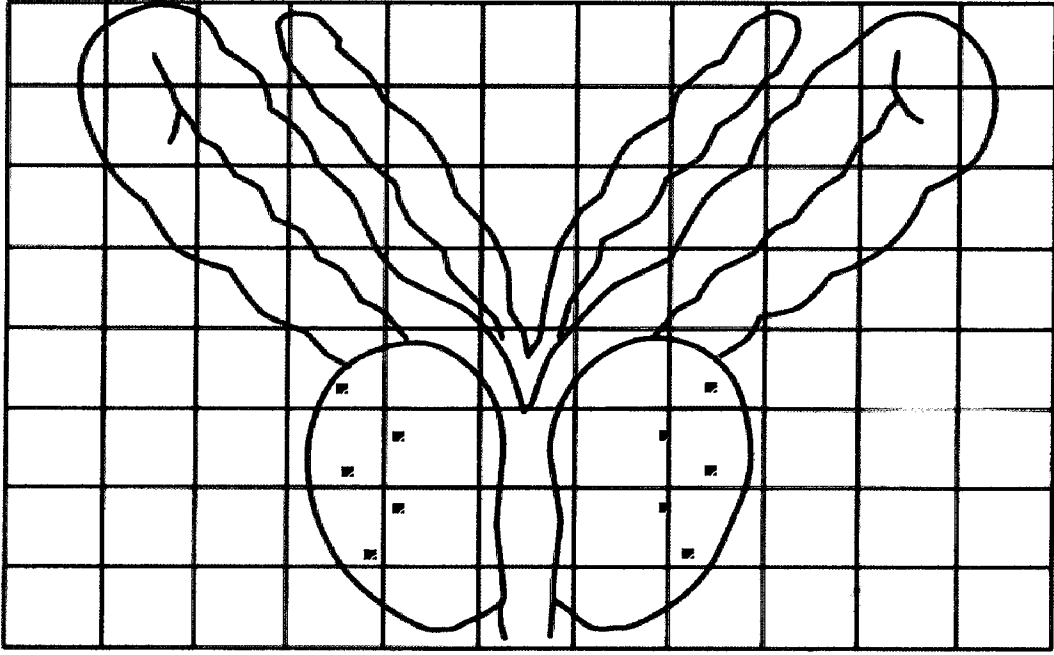
Tüm prostat biyopsi işlemleri 20 cm., 18G'luk tam otomatik Mannan biyopsi iğnesi ile yapıldı. Tüm biyopsiler hasta sol lateral dekübitus pozisyonunda alındı. Prostattan alınan her örnek, alındığı lokalizasyon etiketlenerek ve ayrı şişelerde %10'luk formol solüsyonu içerisinde, biyopsinin alındığı gün GATA Patoloji Ana Bilim Dalı'na gönderildi.



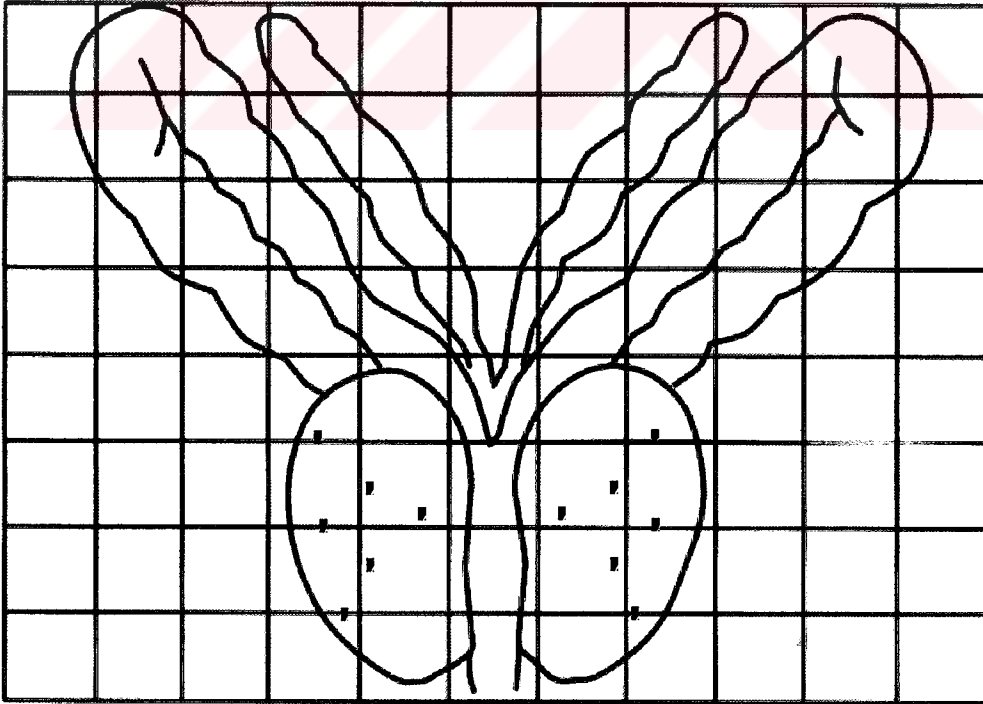
Şekil 7: Klasik 6 kadran parasagittal prostat iğne biyopsi yerleri.



Şekil 8: 6 kadran lateral ve posteriora kayılarak yapılan prostat biyopsi yerleri.



Şekil 9: 10 kadrant prostat biyopsi yerleri.



Şekil 10: 12 kadrant prostat biyopsi yerleri.

TRUS rehberliğinde prostat biyopsisi alınan tüm olgularda, örneklenen kadranslar ve kadranslara göre pozitif sonuçlar belirlendi. Tüm hastalar biyopsi örnekleme sonrası formolin içinde, tüpler ile yapılan 6, 8, 10 ve 12 kadrans biyopsi sonuçları ile ayrıldı ve CaP tanısının hangi kadranda bulunduğu rapor edildi. Böylece hastalar kontrol gruplarında kendileri olmak üzere 6, 8, 10, 12 kadrans biyopsi gruplarına ayrıldı ve CaP tanısının hangi kadranda saptandığı rapor edilerek biyopsi gruplarındaki tanı şansları ve artan prostat biyopsi örneklemesinin CaP tanısındaki değeri araştırıldı.

*Biyopsi sonrası dönem:*

Biyopsi işlemi sonrasında hastalar hospitalize edilmedi. Tüm hastalar olası komplikasyonlar açısından uyarıldıktan sonra evlerine gönderildi. Histopatolojik sonuçlar hastalara bildirildikten sonra, tüm hastalar gelişmiş olabilecek komplikasyonlar açısından sorgulandı.

Çalışma grubumuz içinde olan hastalara TRUS eşliğinde yapılan toplamda 12 kadrans prostat biyopsi işlemi sonrasında yapılan prostat biyopsisi sonuçları kaydedildi. Hastalar biyopsi endikasyonunun ardından biyopsi sonrasında tanı konan ve konmayan olarak ayrıldı, CaP tanısı konan hastalar hangi kadranda tanı bulunduğu kaydedildi. Oluşturulan 4 grup arasındaki farklılıklar, SPSS 11.0 for windows, USA, Illinois paket programı ile gruplar arasındaki farklılıklar ise Mann-Whitney Testi ile değerlendirildi. Veriler, aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma değeri olarak verildi. Buna göre  $p$  değeri için 0.05'in üstündeki sonuçlar istatistiksel açıdan anlamsız, 0.05'in altındaki sonuçlar ise anlamlı kabul edildi.  $P$  değerinin 0.01 altındaki değerleri çok anlamlı olarak kabul edildi.

|                             |                                                 |         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|---------|
| Hastanın Adı Soyadı         | Yaşı:                                           | Tel:    |
| Biyopsi Tarihi              | Prot. No:                                       |         |
| Hastanın Klinik Şikayetleri |                                                 |         |
| Rektal Muayine              |                                                 |         |
| PSA Değeri                  |                                                 |         |
| Prostat Boyutları           |                                                 |         |
| Prostat Volumu              |                                                 |         |
| Kapsül?                     | Düzensiz:<br>İnvazyon:                          |         |
| Santral Glandüler Zonlar?   | Homojen:<br>Heterojen:<br>Nodül:                |         |
| Periferik Zon?              | Homojen:<br>Heterojen:<br>Nodül:                |         |
| Nodül Yapısı?               | Hipoekoik:<br>Hiperekoik:<br>İzoekoik:<br>Mikst |         |
| Kist Varlığı?               | Basit:<br>Komplike:                             |         |
| Seminal Vezikül             | Homojen(Normal):<br>İnvaze:<br>Dilate:          |         |
| TRUS Ön Tanı                | Belign:                                         | Malign: |
| Diğer Bilgiler              |                                                 |         |
| Ağrı Grubu                  | Plasebo:<br>Lokal Anestetik:                    |         |
| Ağrı Skoru                  | 1 :2 :3 :4 :5 :6 :7 :8 :9 :10                   |         |
| Komplikasyon                |                                                 |         |
| Histopatolojik Tanı         |                                                 |         |
| Tanı Konulan Kadran         |                                                 |         |
| 6:                          | 8:                                              | 10: 12: |

**Tablo 5: Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi Hasta Bilgi Formu.**

## (V)

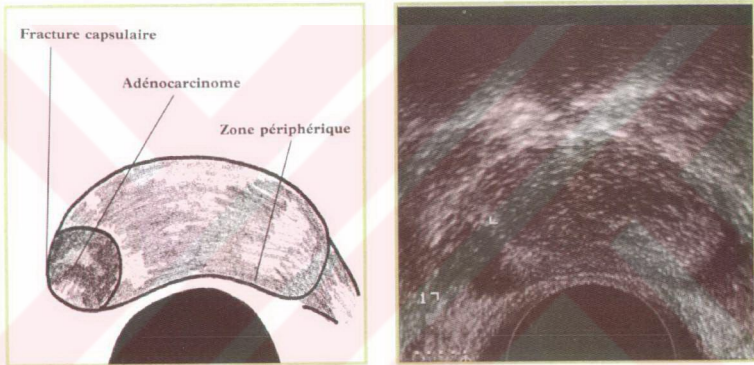
### **BULGULAR:**

1999-2003 yılları arasında alt üriner sistem şikayetleri olan yada periyodik kontroller sırasında saptanan serum PSA yüksekliği, DRM anormallliği olan 435 hastaya kliniğimizde TRUS eşliğinde 12 kadrant prostat biyopsisi uygulandı. Bu hastalardan daha önce PSA yüksekliği ve DRM anormallliği nedeni ile klasik sextant prostat biyopsisi uygulanmış, biyopsi sonucu belign nodüler prostat hiperplazisi rapor edilmiş, PSA yüksekliği devam eden ve DRM’de prostat nodülü saptanan, 117 hastaya ikinci biyopsi seansında TRUS eşliğinde 12 kadrant prostat re-biyopsisi yapılarak çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaşı 48-90 arasında idi (Ort:  $66.6 \pm 9.6$ ), PSA’ları 5,0-104,0 ng/ml arasında (Ort:  $16.79 \pm 15.16$ ), prostat volümleri 40-65 cc (Ort:  $56.02 \pm 4.5$ ) olarak saptandı. Hastaların 67’sinde (%57), DRM anormallliği, tüm hastalarda PSA yüksekliği (4 ng/ml<) saptandı. Tüm hastalarda ikinci seans prostat biyopsisi birinci biyopsiden 2 ay sonra yapıldı. Kliniğimizde 12 kadrant prostat biyopsisi uyguladığımız hastalardan 2’sinde antibiyoterapinin bırakılmasını takiben prostatit tablosu gözlemlendi ve antibiyoterapisi düzenlendi ve her iki hastada da semptomlar kayboldu. Bir hastada nedenini açıklayamadığımız 2 ay süren anejakülasyon oluştu, tedavi gerektirmeksizin iyileşti. Hemospermi ve hematüri gelişen hastaların tamamında bu bulgular 3 hafta içinde kayboldu. Hastalarımızın hiçbirisi TRUS ve biyopsi işlemini ‘tahammül edilemez’ olarak değerlendirmediler. Hastalar tarafından başlıca rahatsızlıklar; transrektal probun rektal penetrasyonu, probun rektum içersinde hareketine sekonder oluşan gerilme ağrısı ve biyopsi iğnesinin rektal mukozaya batma hissi oluşturması olarak belirtildi.

6 kadranda prostat adenokarsinomu rapor edilen 20 hastada yaş 56-90 arasında (ortalaması:  $73.2 \pm 10.03$ ), PSA 5.1-87 arasında (ortalaması:  $19.74 \pm 22.8$ ), prostat hacmi 50-60 cc arasında (ortalaması:  $55.65 \pm 3.6$ ) olarak saptandı. CaP negatif rapor edilen 97 hastada ise; yaş: 48-86 arasında (ortalaması:  $65.28 \pm 9.07$ ), PSA 5.0-104 arasında (ortalaması:  $16.19 \pm 13.11$ ), prostat hacmi 40-65 cc arasında (ortalaması:  $56.10 \pm 4.7$ ) olarak saptandı (Tablo 6).

|                      | <b>Tümör Pozitif</b>                     | <b>Tümör Negatif</b>                     |
|----------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Hasta Sayısı</i>  | 20                                       | 97                                       |
| <i>Yaş</i>           | 56-90<br>(Ort: $73.2 \pm 10.03$ )        | 48-86<br>(Ort: $65.28 \pm 9.07$ )        |
| <i>PSA</i>           | 5.1-87 ng/ml<br>(Ort: $19.74 \pm 22.8$ ) | 5-104 ng/ml<br>(Ort: $16.19 \pm 13.11$ ) |
| <i>Prostat Hacmi</i> | 50-60 cc<br>(Ort: $55.65 \pm 3.6$ )      | 40-65 cc<br>(Ort: $56.10 \pm 4.7$ )      |

Tablo 6: 6 Kadran Prostat Biyopsi Sonuçları.

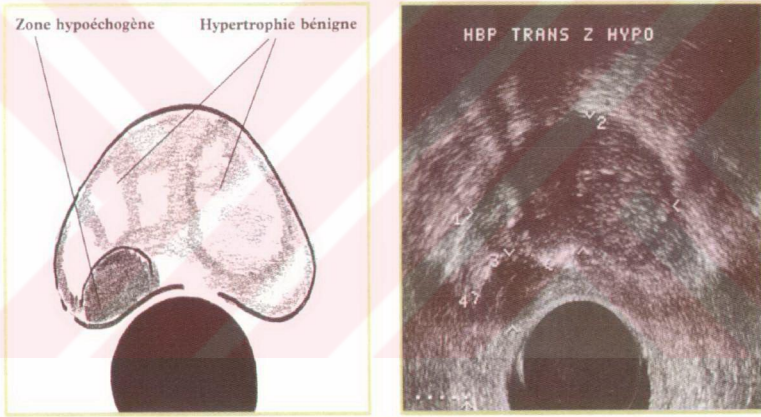


Şekil 11: 6 kadran lateral prostat biyopsisi sonucu tanı konan hastanın TRUS görüntüsü.

8 kadranda prostat adenokarsinomu rapor edilen 33 hastada yaş 54-90 arasında (ortalaması:  $69.80 \pm 10.74$ ), PSA 5.10-87 arasında (ortalaması:  $19.78 \pm 18.25$ ), prostat hacmi 40-60 cc arasında (ortalaması:  $54.84 \pm 4.50$ ) olarak saptandı. CaP negatif rapor edilen 84 hastada ise; yaş: 48-86 arasında (ortalaması:  $65.38 \pm 8.97$ ), PSA 5.0-104 arasında (ortalaması:  $16.22 \pm 13.00$ ), prostat hacmi 45-65 cc arasında (ortalaması:  $56.48 \pm 4.51$ ) olarak saptandı (Tablo 7).

|                      | <b>Tümör Pozitif</b>                 | <b>Tümör Negatif</b>                |
|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Hasta Sayısı</i>  | 33                                   | 84                                  |
| <i>Yaş</i>           | 54-90<br>(Ort: 69.8 ± 10.74)         | 48-86<br>(Ort: 65.38 ± 8.97)        |
| <i>PSA</i>           | 5.1-87 ng/ml<br>(Ort: 19.78 ± 18.25) | 5-104 ng/ml<br>(Ort: 16.22 ± 13.00) |
| <i>Prostat Hacmi</i> | 40-60 cc<br>(Ort: 54.84 ± 4.5)       | 45-65 cc<br>(Ort: (56.48 ± 4.51)    |

Tablo 7: 8 Kadran Prostat Biyopsi Sonuçları.

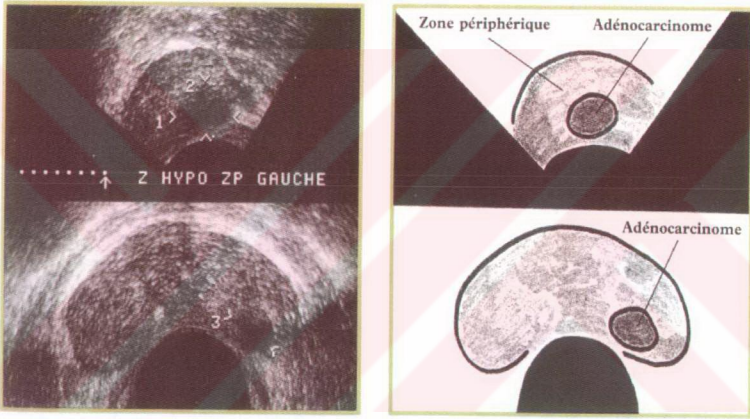


Şekil 12: 8 kadran prostat biyopsisi sonucunda tanı konan hastanın TRUS görüntüsü.

10 kadranda prostat adenokarsinomu rapor edilen 45 hastada yaş 54-90 arasında (ortalaması: 70.06 ± 10.15), PSA 5.10-87 arasında (ortalaması: 16.94 ± 17.37), prostat hacmi 40-60 cc arasında (ortalaması: 54.77 ± 4.22) olarak saptandı. CaP negatif rapor edilen 72 hastada ise; yaş: 48-86 arasında (ortalaması: 64.50 ± 8.70), PSA 5.0-104 arasında (ortalaması: 16.70 ± 13.72), prostat hacmi 45-65 cc arasında (ortalaması: 56.80 ± 4.61) olarak saptandı (Tablo 8).

|                      | <b>Tümör Pozitif</b>                  | <b>Tümör Negatif</b>                |
|----------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Hasta Sayısı</i>  | 45                                    | 72                                  |
| <i>Yaş</i>           | 54-90<br>(Ort: 70.06 ± 10.15)         | 48-86<br>(Ort: 64.50 ± 8.70)        |
| <i>PSA</i>           | 5.10-87 ng/ml<br>(Ort: 16.94 ± 17.37) | 5-104 ng/ml<br>(Ort: 16.70 ± 13.72) |
| <i>Prostat Hacmi</i> | 40-60 cc<br>(Ort: 54.77 ± 4.22)       | 45-65 cc<br>(Ort: (56.80 ± 4.61)    |

Tablo 8: 10 Kadran Prostat Biyopsi Sonuçları.



Şekil 13:Alt; 10 kadran prostat biyopsisi sonucunda tanı konan hastanın TRUS görüntüsü.

Üst; 12 kadran prostat biyopsisi sonucunda tanı konan hastanın TRUS görüntüsü.

12 kadranda prostat adenokarsinomu rapor edilen 50 hastada yaş 51-90 arasında (ortalaması: 69.34 ± 10.38), PSA 5.10-104 arasında (ortalaması: 18.75 ± 20.59), prostat hacmi 40-60 cc arasında (ortalaması: 55.00 ± 4.13) olarak saptandı. CaP negatif rapor edilen 67 hastada ise; yaş: 48-86 arasında (ortalaması: 64.62 ± 8.64), PSA 5.0-51.60 arasında (ortalaması: 15.34 ± 9.16), prostat hacmi 45-65 cc arasında (ortalaması: 56.79 ± 4.74) olarak saptandı (Tablo 9).

|                      | <b>Tümör Pozitif</b>                   | <b>Tümör Negatif</b>                 |
|----------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Hasta Sayısı</i>  | 50                                     | 67                                   |
| <i>Yaş</i>           | 51-90<br>(Ort: 69.34 ± 10.38)          | 48-86<br>(Ort: 64.62 ± 8.64)         |
| <i>PSA</i>           | 5.10-104 ng/ml<br>(Ort: 18.75 ± 20.59) | 5-51.60 ng/ml<br>(Ort: 15.34 ± 9.16) |
| <i>Prostat Hacmi</i> | 40-60 cc<br>(Ort: 55.00 ± 4.13)        | 45-65 cc<br>(Ort: 56.79 ± 4.74)      |

Tablo 9: 12 Kadran Prostat Biyopsi Sonuçları.

Daha önce yapılan sextant prostat biyopsisi sonucunda 2 hastada var olan düşük grade'li prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) hastasından yapılan 12 kadran prostat rebiyopsisi sonucunda 1 hastada yeniden düşük gradeli PIN tanısı kondu, 1 hastada ise BPH rapor edildi. 2 hastada ise yeni düşük gradeli PIN rapor edildi. 1 hastada kemik sintigrafisindeki şüpheli lezyon ve pelvik tomografi bulguları sonucunda rad. prostatektomi ameliyatı uygulandı ve hastada prostat patolojisi sonucu gleason 8 CaP rapor edildi. Diğer hasta klinik takibe alındı. Daha önce 2 hastamızda yüksek dereceli PIN rapor edilen hastada yapılan re-biyopsi sonucunda hastalarımıza CaP tanısı kondu.

Daha önce klasik altı kadran prostat biyopsisi yapılan ve nodüler hiperplazi rapor edilen 117 hastanın 50 tanesinde (%42.7), 12 kadran prostat biyopsisi sonucunda CaP tanısı kondu.

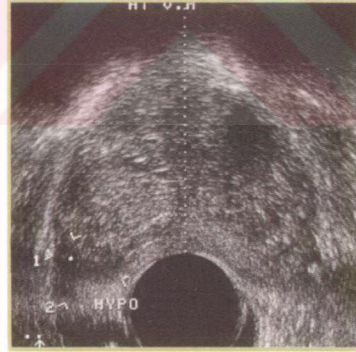
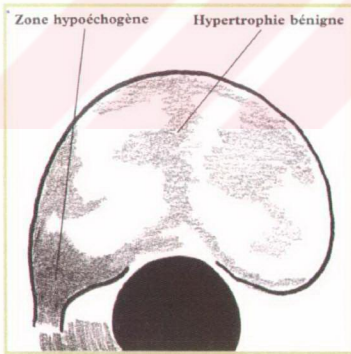
TRUS eşliğinde 6 kadran ve 8 kadran prostat biyopsisi sonuçlarını Chi-Square testi kullanarak incelendiğinde, 6 kadran prostat biyopsi sonucunda toplam 20 hastaya CaP tanısı konarken, 8 kadran (6 kadran prostat biyopsisi + 2 adet apikal transizyonel zon biyopsisi) prostat biyopsisi sonucunda toplamda 33 hastaya CaP tanısı kondu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı olarak bulundu ( $p < 0.001$ ).

Çalışmamızda 6, 8, 10 ve toplamda 12 kadran TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 117 olgudan 50'sine (%42.73) CaP tanısı kondu. Yapılan transrektal ultrasonografi işlemi esnasında 117 hastadan 68 (%58) tanesinde nodül ile uyumlu hipoeoik alan gözlemlendi. Ancak yapılan prostat biyopsisi sonucunda bu hastalardan 37 (%54) tanesine CaP tanısı kondu. 9 (%7.6) hastada mikrokalsifiye alanlarında eşlik ettiği hiperekoik alan gözlemlendi. Bu hastalardan 5 tanesinde hiper ekoik alan nodül ile uyumlu iken 4 vakada şüpheli alan diffüz karakterli idi. Hiperekoik alan saptanan hastalardan 2 (%22) tanesi CaP tanısı aldı. 40 hastada ise herhangi bir şüpheli alan saptanmadı ve bu grup hastalarda izoeoik alan içeren hasta grubuna dahil edildi. Bu gruptaki hastalardan 11 (%27) tanesine CaP tanısı kondu (Tablo 10).

|                 | Hasta Sayısı | CaP (+) | CaP (-) | Grup (%)<br>CaP(+) | Toplam (%)<br>CaP (+) |
|-----------------|--------------|---------|---------|--------------------|-----------------------|
| Hipoekoik alan  | 68           | 37      | 31      | 54                 | 74                    |
| Hiperekoik alan | 9            | 2       | 7       | 22                 | 4                     |
| İzoekoik alan   | 40           | 11      | 29      | 27                 | 22                    |

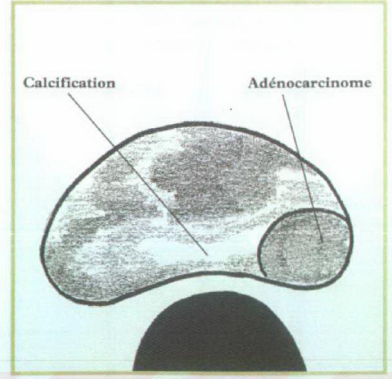
Tablo 10: CaP ile US'deki ekojenite ilgisi.

Prostat kanseri hastalarımızın 13'ünde (%26) kapsüler invazyon saptanırken, bu hastalarımızın %57'sinde lezyon kapsüler düzensizlik şeklinde, %37'sinde lezyon kapsülün bütünlüğünün kaybolması ve bu bölgede prostat kanserine ait olan kitlenin görülmesi şeklinde iken %6 hastamızda kapsüler invazyon olduğu halde herhangi bir TRUS bulgusu saptayamadık (Şekil 14).



Şekil 14: CaP saptanan hastada kapsüler yayılımın TRUS görüntüsü.

Kapsül invazyonu tespit edilen hastalardan 7 (%14) tanesinde seminal vezikül invazyonunda saptandı (Şekil 15).



Şekil 15: Seminal vezikül yayılımında saptanan hastada TRUS görüntüsü.

Çalışmamız süresinde 4 hastaya 14 kadran prostat biyopsisi yapıldı ve 1 hastaya CaP tanısı kondu. 2 hastaya 16 kadran prostat biyopsisi yapıldı ve 1 hastada CaP tanısı kondu. 7 hastaya Power-Doppler USG ile 12 kadran prostat biyopsisi yapıldı ve 4 hastaya CaP tanısı kondu ancak hasta sayısı yetersiz olduğundan bu hastalar tez grubu hastalara dahil edilmedi.

## (VI)

### **TARTIŞMA VE SONUÇLAR:**

Prostat kanserinde tümöre ait olabilecek lezyonun taranmasının önemi halen tartışılan bir konudur. Parmakla rektal muayine, PSA veya transrektal ultrasonografide hipoekojen lezyonların tespiti gibi metotların hiçbirisi tek başına diagnostik değildir ve glanddaki lokalize kanserin tespiti için yeterli özgünlüğe sahip değildir (92). Prostat kanseri tanısı ile ilgili çalışmalar, histopatolojik tanı sağlayan yöntemlerin optimizasyonu ve doku tanısına götüren laboratuvar testlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün artırılmasına yönelik olarak devam etmektedir. Bu çalışmalar, PSA ve TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsi yöntemleri çevresinde yoğunlaşmaktadır. Araştırmacıların amacı sadece mevcut prostat kanserinin ortaya konması değil, tanısal testlerde en iyi prognostik verileri de elde etmektir. Literatürde TRUS'nin prostat kanseri tespitindeki sensitivitesi %53 ve %52, spesifitesi ise %75 ve %68 olarak rapor edilmiştir (17, 88).

Transperineal ve transrektal yaklaşım ile prostat biyopsisi yapmanın hasta kabulü ve komplikasyon açısından belirgin fark saptanmazken TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinin parmak eşliğinde yapılan prostat biyopsilerine üstünlüğü ortaya konmuştur (78). Yani, prostat kanseri taramasında, yalnızca parmakla rektal muayene kullanıldığında erken tanı oranı %1.7'iken, buna TRUS eklendiğinde bu oranın %2.6-13.6'ya yükseldiği bildirilmiştir (22, 53, 54). Bizde günümüz teknolojik olanakları çerçevesinde işlemin kolay uygulanabilirliği, kısa sürede yapılabilen lokal anestezi sayesinde hastanın işlemi kolay tolere edebilmesi, nodül yada şüpheli alanların lokalize edilerek daha yüksek oranda CaP saptanabilmesi nedeni ile TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin daha tercih edilebilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsileri hipoekoik şüpheli alanlarda verimli sonuçlar verirken, izoekoik şüpheli kanser alanlarında yetersiz kalmaktadır (95). Parasagittal sekstant prostat biyopsisi, standart sistematik prostat biyopsisi olarak yaygın kabul görmüştür. Çeşitli çalışmalarda, kanser tanısında daha etkili olduğu ileri sürülen alternatif biyopsi şemaları önerilmektedir. Ancak prostat kanserinin multifokal olma eğilimi nedeni ile hangi biyopsi şemasının kanser tanısında en yüksek başarıyı sağlayacağını öngörmek zordur. Ancak eğilimin klasik sekstant prostat biyopsilerine göre daha yüksek tanı şansı sağlayan çoklu kadran prostat biyopsilerinin tercih edilmesidir ama kaç kadran prostat biyopsisi optimaldir sorusu halen net cevaplanmamıştır. Ayrıca küçük hacimli, iyi diferansiye, klinik olarak önemsiz kabul edilen tümörlerin saptanması konusu da biyopsi tartışmalarında önemli bir yer tutmaktadır.

Son yıllarda standart sekstant prostat biyopsilerinin prostatı örneklemedeki yetersizliğini ortaya koyan ve alternatif biyopsi şemalarını öneren çalışmaların sayısı artmıştır. Bazı gruplar periferik zon biyopsilerinin sayısının artırılmasını (3, 11, 13, 18, 19, 26, 55, 68, 74), bazılarıda çeşitli kombine protokolleri önermektedir (7, 13, 14, 19, 26, 32).

Renkli kil modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, bilinen hacimdeki tümörün kaç adet biyopsi ile saptanabileceği araştırılmıştır. Prostat tümörünün 6 kadran biyopsi ile %95 duyarlılıkta saptanabilmesi için, tümörün gland hacminin %40'ını oluşturması gerektiği hesaplanmıştır. Tümörün gland hacminin %15'ini kapladığı modelde ise bu duyarlılık ancak 18 kadran prostat biyopsisi yapılarak elde edilebilmiştir (87).

Norberg ve arkadaşları 512 hastada, gland büyüklüğüne göre 8 yada 10 kadran biyopsi içeren bir protokolü prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada tüm hastalardan her iki lobtan apeks, gland orta kısmı, bazal ve gland orta lateral seviyeleri olmak üzere 8 adet biyopsi alınmış, prostatın uzunluğu 4 cm.'yi geçtiğinde 2 ilave biyopsi transizyonel zondan alınmıştır. Standart sextant şemada %87 olan kanser saptama oranının, lezyona yönelik biyopsilerde %93'e yükseldiği saptanmıştır. Ancak genişletilmiş şemada kanser saptama oranı %97 olarak rapor edilmiştir (68). Radikal prostatektomi spesimenlerinin histopatolojik olarak haritasının çıkarılması ve verilerin dijital ortama aktarılmasıyla yapılan simulasyon çalışmaları ile çeşitli prostat biyopsi tekniklerinin kıyaslanabilmesi imkanı doğmuştur (19, 28). Egevad ve arkadaşları tarafından 81 olgunun radikal prostatektomi spesimeninin haritası çıkarılmış ve elde edilen dijital prostat modeli üzerinde sekstant ve 10 kadran prostat biyopsi protokolü karşılaştırılmıştır. Eğer sadece sekstant biyopsi alınsaydı olguların %24'ünde kanserin atlanacağı saptanmıştır. Çalışmacılar sekstant prostat biyopsilerini prostatın apeks, orta medial ve bazal kısımlarından geçecek şekilde almışlar, 10 kadran biyopsi protokolünde ise sekstant lokalizasyonlara ilaveten 2 midlateral ve 2 transizyonel zon biyopsisini dahil etmişlerdir. Lateral yerleşimli kanserlerden çoğunun periferik zon yerleşimli ve 1 ml.'den daha büyük hacimli olduğu saptanmıştır. 10 kadran biyopsi protokolünün tümör hacminin belirlenmesinde 6 kadran biyopsiden daha başarılı olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada TZ biyopsilerinde sekstant biyopsi protokolünün atladığı bazı olgularda CaP'yi saptadığı rapor edilmiştir. Ancak TZ biyopsisinin pozitif olduğu tüm olgularda başka odaklarda da tümör pozitif saptanmıştır (28).

Chris ve arkadaşları klasik 6 kadran prostat biyopsisi yapılmış ancak CaP rapor edilmemiş ancak klinik patolojik bulguları devam eden 185 hastaya 10 kadran prostat biyopsisi uygulamışlar (sextant-lateral mid gland-lateral base) 67 hastada (%36) CaP rapor etmişlerdir(20).

TZ biyopsilerinin önemini araştıran pek çok çalışma vardır. İlk biyopsi seansında TZ biyopsisinin yapılması kanser saptama oranını %1.8-4.3 oranında arttırmıştır. Bu nedenle ilk

biyopsi seanslarında TZ biyopsisi yapılmayabilir (6, 27, 47, 57, 58, 65, 70, 71, 79) ancak klinik şüphenin devam ettiği olgularda TZ biyopsisi yapılması yararlı olacaktır (6, 8, 47, 58, 59, 71.).

İlk biyopside kanser saptanmayan olgulardan hangi hastalarda 2. bir kez daha biyopsi yapmak gerektiği konusunda çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda yükselen PSA (29, 43, 48), serbest PSA/total PSA oranının düşük olması (25, 35, 69), devam eden anormal DRM bulgusu varlığı, ilk prostatik biyopside glandüler atipi ya da yüksek grade'li PIN varlığı (4, 76, 83), takip eden biyopsilerde CaP saptanması ihtimalinin yüksek olduğunu gösteren faktörler olarak belirlenmiştir. Düşük grade'li PIN ile kanser arasındaki ilişki zayıf olarak bulunmuş, ancak anormal DRM bulgusu ve/veya yüksek PSA'nın eşlik ettiği vakalarda bu ilişkinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir (76). Yüksek grade'li PIN'e, bu lezyonun komşuluğunda yada glandin başka bir yerinde CaP eşlik etmesi ihtimali %50-100 arasında rapor edilmiştir (4, 76).

Bizim biyopsi serimizde daha önce sekstant prostat biyopsisi yapılmış ve düşük dereceli PIN rapor edilmiş 2 hastamızda CaP tanısı koyamadık, 1 hastada yine düşük dereceli PIN diğer hastada ise BPH rapor edildi. Yeni olan 1 hastamızda prostat biyopsisi sonucunda sağ lobta 3 biyopsi spesimeninde düşük grade'li PIN rapor edildi. Hastaya radikal prostatektomi operasyonu uygulandı ve hastada Gleason 8 CaP rapor edildi. Daha önce yüksek dereceli PIN rapor edilen 2 hastamızın yapılan 12 kadran re-biyopsilerinde CaP rapor edildi.

Başka bir çalışmada; 119 hastada sistematik 5 bölge tekniği sekstant prostat biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Bu teknikte gland orta seviyesinden 3 adet, parasagittal seviyeden 3'er adet, lateralden 2'şer adet olmak üzere toplam 13 kor prostat biyopsisi yapılmıştır. Araştırmacılar bu şekilde kanser tanı şansını %26'dan %40'a çıkardıklarını ve sekstant şema dışındaki bölgelerden alınan kanserlerin, tüm kanserlerin %35'i olduğunu rapor etmişlerdir. Yazarlar saptadıkları kanserlerin Gleason skorları göz önüne alındığında, genellikle klinik olarak önemli hastalık olduğunu vurgulamışlardır (32).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, lateral periferel zonun CaP yerleşimi açısından daha riskli olduğu, bu bölgeye yönelik yapılan biyopsilerle CaP tanısının arttığı, bu olguların klinik olarak önemsiz kanserler olmadığı bildirilmiştir (3, 11, 13, 18, 74, 77, 90). Presti ve arkadaşları DRM normal ve PSA>4 ng/ml olan hastalarda sekstant tekniğe 2-4 lateral periferel zon biyopsisi ilavesinin, kanser saptama oranını %42'ye çıkardığını bildirdiler (74). Aynı çalışmada en önemli ilavelerin bazalde ve gland orta seviyesinde lateralden alınan biyopsiler olduğu ve yeni standardın, bu bölgeleride içine alan 8 yada 10 kadranlı bir şema olması gerektiğini öne sürdüler (74). Araştırmacılar, grade ve örnek uzunluğu tutulumundan yola çıkarak tümörlerden sadece %8.4'ünün latent kalma ihtimalinin olduğunu tahmin ettiler ve bu ilave biyopsilerin potansiyel olarak önemsiz tümör tanısını arttırmadığını ileri sürdüler (74). Terris ve arkadaşları 41 olguluk

çalışmasında parasagital (lob ortası) sekstant ve lateral sekstant biyopsiler karşılaştırılmış, lateral biyopsilerde %14.6 yeni kanser olgusu saptanırken, sadece parasagital yerleşimli olan %7.3 olgu atlanmıştır (90). Chang ve arkadaşlarının 273 olguluk çalışmasında da lateral biyopsilerin kanser saptama oranını arttırdığı rapor edilmiştir (18).

Bizim çalışmamızda 6 (parasagital, lateral) ve 8 (parasagital, lateral, transizyonel zon apikal bölge) kadran prostat biyopsilerini karşılaştırdığımızda ise; 6 kadran yapılan prostat biyopsimizin sonucunda 20 hastaya CaP tanısı konarken 97 hastaya non-neoplastik prostat tanısı kondu. Aynı seansta sağ ve sol prostatik loblardan transizyonel zon apikal kısımdan alınan biyopsiler ile toplam 2 kadran daha eklendi ve 33 hastaya (13 yeni tanı konan hasta) CaP tanısı konarken 84 hastaya non-neoplastik prostat tanısı kondu. Her iki grup istatistiksel olarak incelendiğinde ise aradaki fark çok anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

8 kadran yapılan biyopsi protokolüne yine sağ ve sol prostatik loblarda transizyonel zon bazal kısımdan alınan örnekler ile toplamda 10 kadran prostat biyopsi sonuçlarımızı incelediğimizde ise; bazal kısımdan eklenen biyopsi ile 12 hastamıza daha CaP tanısı koyduk. Her iki grubu istatistiksel olarak incelediğimizde aradaki farkı çok anlamlı bulduk ( $p<0.01$ ).

10 kadran yapılan prostat biyopsi protokolüne sağ ve sol prostatik loblardan alınan birer adet santral zon (periüretral) biyopsisi eklenerek elde edilen 12 kadran prostat biyopsisi sonucunda ise; 5 yeni hastaya CaP tanısı kondu. Her iki grubu istatistiksel olarak incelendiğinde aradaki fark çok anlamlı olarak bulundu ( $p<0.01$ ).

Sadece biyopsi sayısının arttırılmasının, yeni CaP tanı şansını arttırıp arttırmayacağı araştıran bir çalışmada, sextant şemada yer alan, antero-posterior doğrultudaki 3 odak arasına 2 odak daha yerleştirilerek 10 kadranlık bir şema oluşturulmuş, ilave biyopsilerin ayrı olarak değerlendirildiği bu çalışmada, biyopsi açısı yada biyopsi alınan bölge değiştirilmeden sadece örnek sayısının arttırılmasının, sextant şemaya anlamlı bir katkı sağlamadığı sonucu rapor edilmiştir (75). Bu nedenle örneklemenin yapılacağı alanda önem kazanmıştır. Prostat kanserlerinin %60-70'i periferel zondan, %10-20'si santral zondan ve %5-10'u transizyonel zondan gelişir. Ancak hastaların çoğunluğunda prostat kanseri multisentriktir (44, 66). Periferel zonuda prostatın daha rahat incelebilmesi için iki ana bölüme ayırmak mümkündür. Posterolateral bölüm transvers, posterior bölüm ise longitudinal planda daha iyi demonstre edilebilir.

Çalışmamızda ise periferel zon kaynaklı tümör tanılarının 14 tanesi (%28) posterolateral biyopsiler ile, 6 vaka (%12) ise parasagital kısımdan alınan biyopsiler sonucu konmuştur. Toplamda 25 hastada prostat kanseri transizyonel zon biyopsilerinden konmuştur ancak bu oranın yüksek olmasının nedeni olarak; transizyonel zondan alınan biyopsilerinde olabildiğince posteriora kayarak biyopsinin yapılması ve diffüz nitelikte olupta periferel biyopsilerde atlanan

vakaların bu grupta tanı konması olarak değerlendirilmiştir. 13 hastada apikal TZ biyopsisi ile tanı koyarken 12 hastaya bazal TZ biyopsisi ile tanı konmuştur. 8 kadran prostat biyopsisi yapılacak ise mutlaka apikal bölge seçilmelidir. Yalnızca 5 (%10) hastada anteriordan alınan periüretral zon biyopsisinde CaP tanısı konmuştur.

Bir lezyonun ekojenitesini stromal yapısı ve kollajen içeriği belirler. Prostat kanserinde kitlenin çuğunlukla hipoekojen görülmesinin nedeni, stromanın yerini infiltratif glandüler elemenların almasıdır. Ekojenite tümörün büyüklüğünden çok gelişme hızına bağlıdır. Prostat kanserleri genellikle infiltratif gelişip doku reaksiyonuna neden olmazlar. Bu durumda ekojenitenin derecesi tümör ile normal dokunun oranına bağlıdır. Büyük infiltran tümörlerde, tümör dokusunu karşılayacak normal glandüler parankim kalmamışsa, tümör izoekojen olarak yorumlanabilir (38, 82).

Lee ve arkadaşları 1986 yılında prostat kanserinin en sık karşılaşılan ultrasonografi bulgusunu hipoekoik periferel zon lezyonu olarak tanımlamışlardır (50). Aynı araştırmacılar 1989 yılında, hipoekoik lezyonların %32.5'inin kanser olduğunu, pozitif anlamlı değerin transizyonel zonda %19, periferel zonda ise %41 olduğunu rapor etmişlerdir (52).

Prostat kanserinin %24-39 kadarı izoekoik olabilir (82), bazı kanserler ise mikst veya hiperekojen görülebilir (63).

Hammerer transrektal ultrasonografide biyopsi kriteri olarak hipoekojenite alındığında kanserlerin %20'sine tanı konamayacağını rapor etmiştir (40). Vallancien ve arkadaşları ise BPH'lı 100 hastada sistematik sekstant prostat biyopsisi yapmışlar, tespit ettikleri 14 kanserin 12'sinin izoekoik olduğunu rapor etmişlerdir. Onsekiz hipoekoik alanın yalnızca 2'sinde CaP tanısı koymuşlardır (92). Yayımlanan bu araştırma sonuçları, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinde saptanan hipoekojenitenin subjektif bir bulgu olduğunu göstermektedir. Hammerer, nodüller ve sert prostatların %80-90'ında hipoekojenitenin güvenilir bir bulgu olduğunu, rektal muayinesi normal olan hastalarda ise güvenilir olmadığını savunmuştur. Bu araştırmacı transrektal ultrasonografi eşliğinde 6 kadran sistematik prostat biyopsisi yaptığı 651 hastanın 292'sinde (%45) prostat kanseri tespit etmiş ve bu hastaların 244'ünde (%84) lezyonun hipoekoik olduğunu, 48 hastada ise (%14) lezyonun izoekoik olduğunu rapor etmiştir (30).

Çalışmamızda TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 117 olgudan 50'sine (%42.73) CaP tanısı kondu. Yapılan transrektal ultrasonografi işlemi esnasında 117 hastadan 68 (%58) tanesinde nodül ilede uyumlu hipoekoik alan gözlemlendi. Ancak yapılan prostat biyopsisi sonucunda bu hastalardan 37 (%54) tanesine CaP tanısı kondu. 9 (%7.6) hastada mikrokalsifiye alanlarında eşlik ettiği hiperekoik alan gözlemlendi. Bu hastalardan 5 tanesinde hiperekoik alan nodül ile uyumlu iken 4 vakada şüpheli alan diffüz karakterli idi. Hiperekoik alan saptanan hastalardan 2 (%22) tanesi

CaP tanısı aldı. 40 hastada ise herhangi bir şüpheli alan saptanmadı ve bu grup hastalarda izoekoik alan içeren hasta grubuna dahil edildi. Bu gruptaki hastalardan 11 (%27) tanesine CaP tanısı kondu. Sonuç olarak, hipoekoik periferel zon lezyonuna sahip hastalarda prostat kanseri saptanma sıklığı hiperekoik alana sahip hastaların yaklaşık 5 katı, izoekoik alana sahip hastaların ise yaklaşık 3 katıdır. Her üç hasta grubunda da klinik prostat kanseri belirteçlerinin pozitifliğinin sayısı arttıkça saptanan CaP sayısında artmaktadır, ayrıca ekojenite azaldıkça CaP tanı şansıda artmaktadır.

Prostat kanserinin uygun tedavisi doğru yapılacak evrelemeye bağlıdır. TRUS özellikle prostatik kapsül tutulumunun görüntülenmesinde en etkili yöntemlerden biridir. Fakat Manyetik Resonans Görüntüleme (MRI) ile kıyaslandığında daha az sensitiftir (66). Shinohara kapsüler ekoda devamsızlığın ekstrakapsüler ekstansiyonun iyi bir işaretçisi olmadığını belirtmektedir. Ancak hipoekoik alana komşu kabarıklık ve irragüleritenin %90 oranında kapsüler invazyon bulgusu olduğunu rapor etmiştir. Nadiren kapsüler kabarıklık olmadan da ekstrakapsüler ekstansiyon görülebilmektedir (82).

Prostat kanserinde %19 oranında seminal vezikül invazyonu bildirilmiştir (66, 86, 89). Seminal vezikül invazyonunun önemi yapılacak tedavinin belirlenmesindedir. Seminal vezikül invazyonu varlığında, lenfatik metastaz gelişmemiş olsa dahi hasta radikal prostatektomi şansını kaybedecektir. Transrektal ultrasonografi esnasında seminal vezikül invazyonunu işaret eden anterior deplasman, asimetri, hiperekojenite, kistik dilatasyon ve genişleme gibi kriterlerden en az ikisinin kombinasyonunun bulunması durumunda ultrasonografik olarak seminal vezikül tutulumuna karar verilebilir. Bu kriterlere göre TRUS'un seminal vezikül invazyonundaki sensitivitesi %92, spesifitesi %80 olarak saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda kapsül invazyonu tespit edilen hastalardan 7 (%14) tanesinde seminal vezikül invazyonu da saptandı.

Biyopsi ile elde edilen histopatolojik verilerin önemini araştırmak için radikal prostatektomi spesimenlerinin biyopsi spesimenleriyle karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Biyopsi sonucunda rapor edilen patoloji sonucu ile radikal prostatektomi spesimeninde saptanan Gleason skorları karşılaştırılmış ve biyopsi ile %27-60 olguda undergrading, %6-32 olguda overgrading olduğu belirlenmiştir. Ancak %28-68 olguda aynı skor rapor edilmiştir (96). En büyük hatanın, biyopside iyi diferansiye olarak bildirilen örneklerde yapıldığı bildirilmiştir (23). Bu çalışmada, prostat iğne biyopsilerinin %91'inin prostatektomi sonrası orta derece diferansiye grade'e yükseldiği bildirilmiştir. Biyopside kötü diferansiye olarak rapor edilen CaP'ların prostatektomi sonrası %50-78 olgunun orta diferansiye olarak rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise; CaP saptanan ve radikal prostatektomi yapılan 30 olgunun biyopsi ve operasyon spesimenleri Gleason skorları yönünden karşılaştırıldığında, biyopsi ile 12 olguda

(%40) undergrading, 1 olguda (%3.3) overgrading yapıldığı, 17 olguda (%56) aynı skor bildirilmiştir.

Bu farklılıkların en büyük nedeni prostat kanserinin multifokal olma eğilimi ve biyopsi ile örneklenen dokunun daha büyük hacimdeki bir glandı doğru olarak temsil edememesidir. Başka bir faktörde, spesimenleri inceleyen gözlemciler arasındaki değerlendirme farklılığı olabilir (23).

Histopatolojik değerlendirmenin prognostik değerini arttırmak ve sekstant biyopside klinik olarak önemsiz hastalığın tahmin edilmesi için bazı kriterler önerilmiştir (41).

- Herbiri %50'den az kanser içeren 3 örnekten daha azında kanser saptanması,
- Hiç Gleason 4-5 paterni olmaması,
- Serbest PSA oranının %15'ten daha fazla olmasının klinik olarak önemsiz kanser tanısı için pozitif prediktif değeri %94.4 olarak bildirilmiştir (41, 81).

Çalışmamızda 2. seans prostat biyopsisinin sonucunda non-neoplastik prostat dokusu rapor edilen 5 hastada antibiyoterapiyi takiben serum PSA düzeyleri normal sınırlara geriledi ve hastalara TUR-P operasyonu planlandı, tüm hastaların operasyon sonrası patolojik tanılarında non-neoplastik prostat olarak rapor edildi. Ayrıca yapılan biyopsi sonucunda non-neoplastik prostat dokusu rapor edilen 3 (%2.56) hastada planlanan TUR-P operasyonunun arkasından hastaların patoloji sonuçları CaP olarak rapor edildi. TUR-P'nin, CaP tanısındaki yerini araştıran çalışmalar 1990'lı yılların ortalarına kadar devam etmiştir. Serum PSA ölçümünün yaygın kullanımından önce yeni tanı konan CaP olgularının yaklaşık %20-25'i TUR-P ile konmaktaydı (57). TUR-P ile saptanan CaP insidensi günümüzde çok azalmıştır (30). Bunun nedenleri yüksek serum PSA seviyeleri saptanan olgularda biyopsi yapılarak operasyondan önce tanı konma oranının artması, medikal tedavi alternatifinin ve TUR-P'ye alternatif olarak prostatın lazer ablasyonu, TU prostat insizyonu gibi doku tanısını sağlayan tedavilerin yaygınlaşmasıyla T1a ve T1b tümör tanısı daha seyrek konulmaya başlamasıdır (37).

Transizyonel zon tümörleri tüm prostat kanserlerinin %15'ini oluşturur (66). Bu bölgedeki tümörler oldukça büyük bir kitle oluşturmadıkça palpe edilemezler ve yüksek PSA nedeni ile biyopside ısrar edilen olgularda (TZ biyopsilerinde) ya da TUR-P operasyonu ile saptanırlar. TUR-P operasyonu doku örneklemesinin daha fazla olması nedeni ile TZ biyopsilerine göre bu bölgeden çıkan tümörleri saptamada daha avantajlı olmakla birlikte, bugün tanı amaçlı TUR-P yapılması önerilmemekte, mevcut prostat kanserlerinin herhangi bir operasyondan önce saptanması gerektiği bildirilmektedir. Bunun nedeni, TUR-P ile tanı konmuş prostat kanserinin takibi ve sonraki tedavisiyle ilgili zorluklar ve maliyetinin diagnostik bir test için çok yüksek olmasıdır (67). Bu yüzden infravezikal obstruksiyon nedeni ile TUR-P ya da transvezikal prostatektomi adayı olan olguların, şüpheli durumlarda iyi bir değerlendirmeden geçmeleri

gerekir. Bir tanesi genişletilmiş bir şema olan en az iki seans TRUS rehberliğinde biyopsi ile klinik olarak önemli kanserlerin yaklaşık %96'sı saptandığından kanser saptanmayan ve infravezikal obstruksiyon nedeni ile cerrahi tedaviye ihtiyacı olan hastalarda TUR-P planlanabilir. Yine yaş, ko-morbidite gibi nedenlerle küratif tedavi planlanmayacak hastalarda, biyopsi seanslarının artırılmasının pratik bir yararı olmadığı düşünülürse, bu durumdaki obstruksiyonlu hastalar için de TUR-P bir alternatiftir.

Transrektal iğne biyopsisinin majör komplikasyonları enfeksiyöz ve hemoraji kaynaklıdır. Wendel ve arkadaşları 1967 yılında 250 olguluk prostat biyopsisi serilerinde %7'nin üzerinde komplikasyon oranı rapor etmişlerdir. 10 hastada makroskopik hematüri veya kuagulum retansiyonu ile birlikte hematokritte düşme, 2 hastada geniş retropubik hematoma ve 3 hastada pulmoner emboliye bağlı mortalite bildirmişlerdir (94). Esposti ve arkadaşları 1975 yılında transrektal aspirasyon biyopsisini takiben hastaların birinde ölüme neden olan toplam 4 hastada *E. coli* sepsisi rapor etmişlerdir (31). Thompson ve arkadaşları 1982 yılında antibiotik profilaksisi yapmaksızın transrektal iğne biyopsisi aldıkları hastaların %100'ünde bakteriyemi ve %87'sinde ise üriner trakt enfeksiyonu geliştiğini rapor etmişlerdir (91). Ayrıca literatürde transrektal prostat biyopsisini takiben anaerobik bakteri sepsisine bağlı fatalite ile sonuçlanan vaka raporunda mevcuttur (12). Hodge ve arkadaşları 251 hastalık serilerinde komplikasyon oranlarını %2.4 olarak bildirmişlerdir. Hastalarının %0.8'inde bir gün hospitalizasyon gerektiren ateş, %1.2'sinde anaskopik ligasyonu gerektiren rektal mukozal kanama gelişmiştir (42). Desmond ve arkadaşları transrektal biyopsi uyguladıkları 670 hastalık serilerinde komplikasyon oranlarını %2.1 olarak rapor etmişler ve hastaların %0.6'sında ateş, %0.6'sında ise biyopsi sonrası gros hematüri geliştiğini rapor etmişlerdir (24).

Günümüzde gelişen US teknolojisi, kullanılan profilaktik antibiotik kullanımı ile prostat biyopsisi yapılan hastalarda enfeksiyon ve kanama komplikasyon oranları bariz şekilde azalmıştır.

Bizim çalışmamızda 24 (%20) hastada ciddi olmayan hematüri saptandı, tüm hastalarda 3 gün içerisinde hematüri şikayeti kayboldu. 17 (%14.5) hastada ciddi olmayan rektal kanama şikayeti rapor edildi ancak tüm kanamalar da 3 gün içerisinde kayboldu. 1 (%0.8) hastada ciddi rektal kanama oldu, cerrahi bir müdahale yapılmadı kliniğimizde gözlem altına alındı ve yalnızca intrarektal kanama kontrolü sağlayan gaz tampon (surge-cell) kondu ve hasta 1 gece gözlem altında tutuldu tüm bulguları normale dönen hasta taburcu edildi. 21 (%17.9) hastada hemospermi rapor edildi, hastaların tüm bulguları maksimum 1 hafta içerisinde kayboldu. 1 (%0.8) hasta ise anejakülasyon tanımlandı. Yapılan tüm testler normal bulundu ancak biyopsi sonrası 45. günde hasta tekrar normale döndü. Anejakülasyon herhangi bir organik patoloji ile izah edilemedi. 2 (%1.7) hastada biyopsi sonrası ilk 12 saatte ateş ilede seyreden üriner enfeksiyon tablosu rapor

edildi. Bir hastada ateşin 39 derecenin üzerine çıkması üzerine kliniğimizde gözlem altına alındı ve parenteral antibiyoterapi (Ciproksin 200 mgr flk. 2x1/gün) 3 gün süre ile uygulandı semptomları kaybolan hasta oral kinolon grubu tedavisi planlanarak taburcu edildi. Diğer hasta parenteral antibiyoterapiye ihtiyaç duyulmadan planlanan oral kinolon grubu tedavisinin devamı ile iyileşti.

| <b>Komplikasyonlar</b>         | <b>Hasta Sayısı</b> | <b>(%)</b> |
|--------------------------------|---------------------|------------|
| Hematüri                       | 24                  | %20        |
| Rektal Kanama                  | 17                  | %14.5      |
| Ciddi Üriner-<br>Rektal Kanama | 1                   | %0.8       |
| Hemospermi                     | 21                  | %17.9      |
| Azospermi                      | 1                   | %0.8       |
| İnfeksiyon                     | 2                   | %1.7       |
|                                |                     |            |

Tablo 14: TRUS rehberliğinde yapılan 12 kadran prostat biyopsisinde ki komplikasyonlarımız

#### **SONUÇLAR:**

Çalışmamızın sonunda şu sonuçlar elde edilmiştir.

- TRUS rehberliğinde yapılan prostat biyopsileri kanser tanısında değerlidir.
- Belirgin DRM anormalliği saptanan hastalarda, serum PSA yüksekliği devam eden hastalarda mutlaka 2. seans TRUS eşliğinde prostat biyopsisi planlanmalıdır.
- 2. seans prostat biyopsi protokollerine mutlaka TZ biyopsi şemalarının da içeren bir protokol seçilmelidir.
- 2. seans biyopsilerde sonuçlarımız gereğince 12 kadran prostat biyopsisi tercih edilmelidir.
- TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinde uygulanımı kolay ve zaman kaybettirmeyen, invazif olmayan intrarektal lokal anestetikli jel ile yapılabilen lokal anestezi mutlaka kullanılmalıdır.
- Özellikle prostat hacminin 50 cc.'yi geçtiği olgularda çoklu kadran prostat biyopsileri tercih edilmelidir. Prostat glandının volümü arttıkça planlanan prostat biyopsi kadran sayısında artırılmalıdır.
- Prostat biyopsi spesimenleri periferik zondan alınıyorsa olabildiğince posterior ve lateralden yapılmalıdır.
- Biyopsi protokolünün içerisinde mutlaka apikal biyopsi örnekleme yapılmalıdır.
- 2. Seans prostat biyopsisi non-neoplastik prostat dokusu gelen hastalarda, bir seans antibiyoterapi tedavi sürecine eklenmeli, serum PSA yüksekliği devam ediyorsa daha genişletilmiş biyopsi şemaları planlanmalıdır.

- TUR-P'nin, CaP tanısında diagnostik bir test olarak kullanımı uygun değildir. TUR-P ile düşük oranda saptanan CaP'lerden önemli bir kısmı preoperatif tanı yöntemleri ile saptanabilir.

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



## (VII)

### ÖZET

Parasagittal sekstant prostat biyopsisi sistematik prostat biyopsisi olarak yaygın kabul görmüştür. Biz çalışmamızda daha önce TRUS eşliğinde klasik 6 kadran prostat biyopsisi yapılmış ve sonucu negatif (benign prostat hiperplazisi) rapor edilmiş, halen serum PSA yüksekliği devam eden ve/veya DRM bulgusu anormalliği devam eden hastalarda 6, 8, 10, 12 kadran prostat biyopsisi prosedürünü uyguladık.

1999-2003 yılları arasında serum PSA düzeyi yüksekliği ve DRM anormalliği devam eden ve daha önce klasik 6 kadran prostat biyopsisi yapılmış ve negatif sonuçlanmış, halen alt üriner sistem yakınmaları devam eden 117 erkek hasta değerlendirildi. İlk yapılan 6 kadran prostat biyopsileri negatif sonuçlanan tüm hastalarda, ikinci aşamada uygulanan 6 kadran (lateral ve posterior), 8 kadran (sekstant + apikal TZ), 10 kadran (8kadran + bazal TZ) ve 12 kadran (10 kadran + periüretral) kanser saptama oranları açısından birbirleri ile karşılaştırıldı.

Ortalama hasta yaşı 66.6 (48-90), ortalama serum PSA düzeyi 6.79 ng/ml (5-104 ng/ml), ortalama prostat hacmi 56.02 cc. (40-65 cc.). Tekrarlanan birinci ve ikinci seans prostat biyopsileri arasındaki süre ortalama 9.6 (2-36) aydır. Toplamda 50 hastanın biyopsi spesmenlerinde CaP tanısı kondu. İlk yapılan prostat biyopsisi sonucu negatif rapor edilen hastalarda yapılan ikinci aşama 6 kadran, 8 kadran, 10 kadran ve 12 kadran prostat biyopsisi ile %17.09, %28.20, %38.46 ve %42.73 oranında prostat kanseri tanısı konmuştur.

12 kadran prostat biyopsisinin anlamlı oranda daha fazla kanser tanısı ile sonuçlandığı görüldü. TRUS rehberliğinde yapılan prostat biyopsileri, parmak rehberliğinde yapılan prostat biyopsilerinden daha değerlidir. 12 kadran prostat biyopsisi protokolünün, standart sekstant biyopsilerden daha değerli olduğu ve prostat hacmi 50 cc.'den daha büyük olan hastalarda ilk seçenek olarak uygulanabileceği saptandı. Bu yöntemle saptanan tümörler klinik olarak önemlidir. Sextant biyopside negatif sonuç alınan hastalarda en az bir kez re-biyopsi yapılmalıdır. Re-biyopsi için 12 kadran prostat biyopsisi iyi bir seçenektir. Biyopsileri 6 kadran yapılacak hastalarda prostat biyopsi iğnesi laterale yönlendirilmelidir. TUR-P'nin prostat kanseri tanısında diagnostik açıdan bir araç olarak kullanımı uygun değildir.

## (VIII)

### **SUMMARY**

Parasagittal sextant biopsy is widely adopted as a standart prostate biopsy scheme. We practiced to evaluate prospectively the diagnostic yield of 6, 8, 10, 12-sample ultrasound-guided needle biopsy procedure for prostate cancer in underwent transrectal ultrasound-guided needle sextant biopsy and all patients with prior a negative biopsy (belign prostatic tissue) with elevated serum prostate specific antigen and/or abnormal digital rectal examinations findings.

117 males who patients with belign firstline sextant prostate biopsies diagnoses and presented with lower urinary tract systoms, were evaluated with DRM and serum prostate specific antigen (PSA) measurements between 1999-2003. In all cases with first negative parasagittal sextant biopsies, secondline tissue sampling methods, that is to say 6-sample (lateral and posterior), 8-sample (sextant + apical TZ), 10-sample (8-sample + basal TZ) and 12 sample (10-sample + periurethral) were compared with each other.

Mean patients age was 66.6 (48-90), mean serum PSA level was 16.79 ng/ml (5-104 ng/ml), mean prostate volume was 56.02 cc. (40-65 cc.). Mean interval between the firslime-secondline prostate biopsies was 9.6 (2-36) months. A total of 50 cancer cases were diagnosed on biopsy specimens. Secondline 6-sample, 8-sample, 10-sample and 12-sample detected prostate cancer in %17.09, %28.20, %38.46 and %42.73 of patients with prior negative firstline sextant prostate biopsy respectively.

12-sample prostate biopsy resulted in significantly more cancer diagnoses. TRUS-guided prostate biopsies are more valuable than digitally guided biopsies. 12-sample prostate biopsy scheme is more valuable than the 6, 8, 10-sample schemes. It can be employed as firstline biopsy scheme in patients whose volumes are greater than 50 cc. The tumors diagnoses via this method are clinically significant. Patients with negative sextant biopsies should be biopsied once more at least. 12-sample prostate biopsy is a good re-biopsy scheme. If a 6-core biopsy procedure is to be made, biopsies should be directed to the lateral peripheral zone. TUR-P is not an appropriate diagnostic tool in prostate cancer.

(IX)

**REFERANSLAR:**

1. ( ) Aarnink, RG., Beerlage, HP., Dela Rosette, JJMCH. : Debruyne, FJM., Wijkstra, H. : Transrectal Ultrasound of the Prostate: Innovations and Future Applications. J Urol., 159: 1568-1579, 1998.
2. ( ) Abrahamsson, PA., Lilja, H., Oesterling, JE. : Molecular Forms of Serum Prostate Specific Antigen. The Clinical Value of Percent Free Prostate Specific Antigen. Urol. Clin. N. Am.: 24(2), 353-365, 1997.
3. ( ) Alexandre, T., Antiphon, P., Salomon, L., Cherfan, M., Porcher, R., Hoznek, A., Saint, F., Vordos, D., Cicco, A., Ylou, R., Zafrani, ES., Chopin, D., Abbou, C.: Prospective Evaluation of a 21 Sample Needle Biopsy Procedure Designed to Improve the Prostate Cancer Detection Rate. Urology; 61: 1181-1186, 2003.
4. ( ) Allen, EA., Kahane, H., Epstein, JL.: Repeat Biopsy Strategies for Men with Atypical Diagnoses on Initial Prostate Biopsy. Urology.; 52: 803-807, 1998.
5. ( ) Aus, G., Hermansson, CG., Hugosson, J., Pedersen, KV. : Transrektal Ultrasound Examination of the Prostate: Complications and Acceptance by Patients. Br. J. Urol., 71: 457-459, 1993.
6. ( ) Babaian, RJ.: Extended Field Prostate Biopsy Enhances Cancer Detection. Urology. ; 55: 453-456, 2000.
7. ( ) Babaian, RJ., Toi, A., Kamoi, K., Troncoso, P., Sweet, J., Evans, R., Johnston, D., Chen, M. : A Comparative Analysis of Sextant and an Extended 11-Core Multisite Directed Biopsy Strategy. J. Urol., 163: 152-157, 2000.
8. ( ) Badar, MM., Naya, Y., Vakar-Lopez, F., Troncoso, P., Babaian, RJ.: Predictors of Cancer in Repeat Extended Multisite Prostate Biopsy in Men With Previous Negative Extended Multisite Biopsy. Urology; 60: 836-840, 2002.
9. ( ) Baltacı, S., Yağcı, C., Aksoy, H., Elhan, AH., Göğüş, O. : Determination of Transition Zone Volume by Transrektal Ultrasound in Patients With Clinically Benign Prostatic Hyperplasia: Agreement with Enucleated Prostate Adenoma Weight. J. Urol. 164; 72-75, 2000.
10. ( ) Bangma, CH., Kranse, R., Blijenberg, BG., Schroeder, FH. : The Value of screening Tests in the Detection of Prostate Cancer: Part 1. Results of a Retrospective Evaluation of 1726 Men. Urology 46: 773-778, 1995.

11. ) Bauer, JJ., Zeng, J., Weir, J., Zhang, W., Sesterhenn, IA., Connelly, RR., Mun, SK., Moul, JW. : Three Dimensional Computer-Sitimuled Prostate Models: Lateral Prostate Biopsies Increase the Detection Rate of Prostate Cancer. *Urology*, 53(5): 961-967, 1999.
12. ) Brewster, SF., Rooney, N., Kabala, J., Feneley, RC.: Fatal Anaerobic Infection Following Transrectal Biopsy of a Rare Prostatic Tumour. *Br. J. Urol.*; 72(6): 997, 1993.
13. ) Brian, RM., Eskew, A., McCullough, DL.: Prostate Biopsy: Indications and Technique. *Urology*; 169: 12-19, 2003.
14. ) Brössner, C., Madersbacher, S., Klingler, HC., Pycha, A., Kuber, W., Marberger, M. : A Comperative Study of Double Line Versus a Fan-Shaped Technique for Obtaining Transrektal Ultrasound Guided Biopsies of the Prostate. *Eur. Urol.*; 33, 556-561, 1998.
15. . ) Carter, BS., Bova, GS., Beaty, TH. : Hereditary Prostate Cancer: Epidemiologic and Clinical Features. *J. Urol.* ; 150: 797-802, 1993.
16. .) Carter, HB., Partin, AW. : Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Campbell's Urology*, (eds) Walsh, PC., Retic, AB., Vaughan Jr, ED., Wein, AJ., Seventh Edition Vol III; Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company; 2519-2537, 1998.
17. .) Carter, HB., Hamper, UM., Sheth, S., Sanders, RC., Epstein, JI., Walsh, PC.: Evaluation of Transrectal Ultrasound in the Early Detection of Prostate Cancer. *J. Urol.* ;142, 1008, 1989.
18. .) Chang, JJ., Shinohara, K., Bhargava, V., Prejti, JC. Jr. : Prospective Evaluation of Lateral Biopsies of the Peripheral Zone for Prostate Cancer Detection. *J. Urol.*; 160(6 Pt 1): 2111-2114, 1998.
19. .) Chen, ME., Troncoso, P., Tang, K., Babaian, RJ., Johnton, D. : Comparison of Prostate Biopsy Schemes by Computer Simulation. *Urology*, 53: 951-960, 1999. Prostate Needle Biopsy. *J. Urol.*; 167: 2457-2460, 2002.
20. .) Chris, HC., Frank, CL., Mcneal, E., Joseph, C., Presti, JR.: Use of Extended Systematic Sampling in Patients With a Prior Negative Prostate Needle Biopsy. *J. Urol.*; 167: 2457-2460, 2002.
21. .) Clements, R.: The Chanching Role of Transrectal Ultrasound in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Clinical Radiology*, 51: 671-676, 1996.

22. Cooner, WH., Mosley, BR., Rutherford, CL., Beard, JH., Pond, HS., Terry, WJ., Igel, TC., Kidd, DD.: Prostate Cancer Detection in a Clinical Urological Practice by Ultrasonography, Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen. *J. Urol.* ; 143, 1146, 1990.
23. Danziger, M., Shevchuk, M., Antonescu, C., Matthews, GJ., Fracchia, JA.: Predictive Accuracy of Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy: Correlations to Matched Prostatectomy Specimens. *Urology*; 49: 863-867, 1997.
24. Desmond, PM., Clark, J., Thompson, IM.: Morbidity with Contemporary Prostate Biopsy. *J. Urol.*; 150: 1425, 1993.
25. Djavan, B., Zlotta, A., Remzi, M., Ghawidel, K., Basharkhah, A., Schulman, CC., Marberger, M. : Optimal Predictors of Prostate Cancer on Repeat Biopsy: A Prospective Study of 1051 Men. *J. Urol.* 163: 1144-1149, 2000.
26. Djavan, B., Ravery, V., Zlotta, A., Dobronski, P., Dobrowits, M., Fakhari, M., Seitz, C., Susani, M., Borkowski, A., Boccon-Gibod, L., Schulmann, C., Marberger, M.: Prospective Evaluation of Prostate Cancer Detected on Biopsies 1,2,3 and 4: When Should We Stop? *J. Urol.* 166: 1679-1683, 2001.
27. Egawa, S., Matsumoto, K., Shitara, T., Uchida, T., Kuwao, S., Koshiba, K.: Zonal Biopsy in the Detection of Prostate Cancer in Japanese Men. *Jpn. J. Clin. Oncol.* ; 28(1): 20-26, 1998.
28. Egevad, L., Frimner, H., Norberg, M., Mattson, S., Carlbom, I., Bengtsson, E., Busch, C.: Three-Dimensional Computer Reconstruction of Prostate Cancer from Radical Prostatectomy Specimens: Evaluation of the Model by Core Biopsy Simulation. *Urology*; 53: 192-198, 1999.
29. Ellis, WJ., Brawer, MK.: Repeat Prostate Biopsy: Who Needs It? *J. Urol.*; 153: 1496-1498, 1995.
30. Epstein, EI. : Can Insignificant Prostate Cancer Be Predicted Preoperatively in Men with Stage T1 Disease. *Sem. Urol. Oncol*, 14(3); 165-173, 1996.
31. Esposti, PL., Elman, A., Norlen, H.: Complications of Transrectal Aspiration Biopsy of the Prostate. *Scan. J. Urol.*; 54: 736, 1975.
32. Eskew, LA., Bare, RL., McCullough, DL. : Systematic 5 Region Prostate Biopsy is Superior to sextant Method for Diagnosing Carcinoma of the Prostate. *J. Urol.*, 157: 199, 1997.
33. Fanin, LA., Thrasher, JB., Mader, TH., Truxal, AR. : Valsalva Retinopathy Associated with Transrectal Prostate Biopsy. *Br. J. Urol.*, 74: 391-392, 1994.

34. ( ) Feneley, MR., Webb, JAW., McLean, A., Kirby, RS. : Postoperative Serial Prostate Specific Antigen and Transrectal Ultrasound for Staging Incidental Carcinoma of the Prostate. *Br. J. Urol.*, 75: 14-20, 1995.
35. ( ) Fowler, JE., Bigler, SA., Miles, D., Yalkut, DA.: Predictors of First Repeat Biopsy Cancer Detection with Suspected Local Stage Prostate Cancer. *J. Urol.*; 163:813-818, 2000.
36. ( ) Gohji, K., Morisue, K., Kizaki, T., Fujii, A. : Correlation of Ultrasound Imaging and the Results of Systematic Biopsy with Pathological Examination of Radical Prostatectomy Specimens. *Br. J. Urol.*, 75: 758-765, 1995.
37. ( ) Griebeling, TL., Williams, RD. : Staging of Incidentally Detected Prostate Cancer: Role of Repeat Resection, Prostate Specific Antigen, Needle Biopsy and Imaging. *Sem. Urol. Oncol*: 14(3); 156-164, 1996.
38. ( ) Greenberg, MI., Neiman, HL., Brandt, TD., Falkowski, W., Michael, C.: Ultrasound of the Prostate. *Radiology* ; 141, 757, 1981.
39. ( ) Gustavsson, O., Norming, U., Nyman, CR., et al. : Complications Following Combined Transrectal Aspiration and Core Biopsy of the Prostate. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 24: 249-251, 1990.
40. ( ) Hammerer, P., Huland, H.: Systematic Sextant Biopsies in 651 Patients Referred for Prostate Evaluation. *J. Urol.*; 151: 99, 1994.
41. ( ) Hautmann, SH., Conrad, S., Henke, RP., Erbersdobler, A., Simon, J., Straub, M., Grafen, M., Hautmann, RE., Huland, H.: Detection Rate of Histologically Insignificant Prostate Cancer with Systematic Sextant Biopsies and Fine Needle Aspiration Cytology. *J. Urol.*; 163: 1734-1738, 2000.
42. ( ) Hodge, KK., McNeal, JE., Stamey, TA.: Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Palpably Abnormal Prostate. *J. Urol.*; 142: 66, 1989.
43. ( ) Jean, O., San Fransisco, IF., Regan, MM., William, C., Olumi, AF.: The Relationship of Prostate Gland Volume to Extended Needle Biopsy on Prostate Cancer Detection. *J. Urol*; 169: 130-135, 2003.
44. ( ) John, LG., Shariat, SF., Miles, BJ., Kadmon, D., Jiang, N., Wheeler, TM., Slawin, K.: Optimal Combinations of Systematic Sextant and Laterally Directed Biopsies for the Detection of Prostate Cancer. *J. Urol.* ; 165: 1554-1559, 2001.
45. ( ) Johnson, DE., Swanson, DA., Eschenbach, AC. : Tumors of the Genitourinary Tract. *Smith's Urology*, (eds) Tanagho, EA., Mc Aninch, JW 12.

- Edition, Middle East Edition, Norwalk, Connecticut-Los Altos, California, Appleton&Lange, 330-434, 1988.
46. ( ) Kadmon, D. : Editorial: Beyond Prostate Specific Antigen-Markers for Prostate Cancer for the 21. Century. J. Urol. 163;828, 2000.
  47. ( ) Keetch, DW., Catalona, WJ.: Prostatic Transition Zone Biopsies in Men with Previous Negative Biopsies and Persistently Elevated Serum Prostate Specific Antigen Values. J. Urol.; 154(5): 1795-1797, 1995.
  48. ( ) Keetch, DW., Catalona, WJ., Smith, DS.: Serial Prostatic Biopsies in Men with Persistently Elevated Serum Prostate Specific Antigen Values. J. Urol.; 151: 1571-1574, 1994.
  49. ( ) Kozlowski, JM., Grayhack, JT. : Carcinoma of the Prostate. Adult and Pediatric Urology. (eds) Gillenwater, JY., Grayhack, JT., Howards, SS., Duckett, JW., Second Edition, Vol II; St. Louis, Mosby Year Book Inc.: 1277-1393, 1991.
  50. ( ) Lee, F., Gray, JM., McLeary, RD., et al.: Prostatic Evaluation by Transrectal Sonography: Criteria for Diagnosis of Early Carcinoma. Radiology; 158: 91, 1986.
  51. ( ) Lee, F., Torp-Petersen, ST., Siders, DB., Littrup, PJ., et al.: Transrectal Ultrasound in the Diagnosis and Staging of Prostatic Carcinoma. Radiology; 170: 609-615, 1989.
  52. ( ) Lee, F., Torp-Petersen, ST., McLeary, RD.: Diagnosis of Prostate Cancer by Transrectal Ultrasound. Urol. Clin. North Am.: 16: 663, 1989.
  53. ( ) Lee, F., Littrup, PJ., Torp-Petersen, ST., Mettlin, M., McHugh, TA., Gray, JM., Kumasaka, GH., McLeary, RD.: Prostate Cancer: Comparison of Transrectal US and Digital Rectal Examination for Screening. Radiology ; 168, 389, 1988.
  54. ( ) Lee, F., Torp-Petersen, ST., Littrup, PJ., McLeary, RD., McHugh, TA., Smid, AP., Stella, Pj., Borlaza, GS.: Hypoechoic Lesions of the Prostate: Clinical Relevance of Tumor Size, Digital Rectal Examination and Prostate Specific Antigen. Radiology ; 170, 29, 1989.
  55. ( ) Levine, MA., Itman, M., Melamed, J., Jepor, H. : Two Consecutive Sets of Transrectal Ultrasound Guided Sextant Biopsies of the Prostate for the Detection of prostate Cancer. J. Urol.; 159(2): 471-475; Discussion 475-476, 1998.
  56. ( ) Littrup, PJ., Kane, RA., Mettlin, CJ., et al. : Cost-effective Prostate Cancer Detection. Cancer, 74: 3146-3158, 1994.

57. . . .) Lowe, BA. : Management of Stage T1a Prostate Cancer. *Sem. Urol. Oncol.*; 14 (3); 178-182, 1996.
58. . . .) Lui, PD., Terris, MK., Mc Neal, JE., Stamey, TA. : Indications for Ultrasound Guided Transition Zone Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. *J. Urol.* ; 153(3): 1000-1003, 1995.
59. . . .) Maeda, H., Ishitoya, S., Aoki, Y., Okubo, K., Okada, T., Maekawa, S., Arai, Y.: Value of Systematic Transition Zone Biopsy in the Detection of Prostate Cancer. *Int. J. Urol.*; 4(6): 567-571, 1997.
60. . . .) Mansfield, JT., Stephenson, RA. : Does Transurethral Resection of the Prostate Compromise the Radical Treatment of Prostate Cancer. *Sem. Urol. Oncol.*, 14(3); 174-177, 1996.
61. . . .) Mc Neal, ZE.: Zonal Anatomy of the Prostate, 2: 35, 1969.
62. . . .) Mc Neal, JE.: Normal anatomy of the Prostate Gland: Axial and Sagittal Planes Presented in Transrectal Ultrasound of the Prostate: A Practical Course of Urologists. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo Alto, California, 1988.
63. . . .) Mc Neal, JE.: Origin and Evaluation of Benign Prostatic Enlargement. *Invest Urol.*, 15: 340, 1978.
64. . . .) Meikle, AW., Smith, JA. : Epidemiology of the Prostate Cancer. *Urol. Clin. N. Am.*, Vol: 17-4: 709-718, 1990.
65. . . .) Morote, J., Lopez, M., Encabo, G., Torres, I.: Value of Routine Transition Zone Biopsies in Patients Undergoing Ultrasound-Guided Sextant Biopsies for the First Time. *Eur. Urol.*; 35(4): 294-297, 1999.
66. . . .) Narayan, P. : Neoplasms of the Prostate Gland. *Smith's Urology*, (eds) Tanagho, EA., McAninch, JW., 14. Edition, Connecticut-San Mateo, California Appleton & Lange. : 392-433, 1995.
67. . . .) Niesel, T., Breul, J., Hartung, R.: Diagnostic Value of Additional Systematic Prostate Biopsies in Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate. *Urology*; 49: 869-874, 2001.
68. . . .) Norberg, M., Egevad, L., Holmberg, L., Sparen, P., Norlen, BJ., Busch, C. : The Sextant Protocol for Ultrasound-Guided Core Biopsies of the Prostate Underestimates the Presence of Cancer. *Urology*, 50(4): 562-566, 1997.

69. . . .) O'Dowd, GJ., Miller, MC., Orozco, R., Veltri, RW.: Analysis of Repeat Biopsy Results within One Year After a Non-Cancer Diagnosis. *Urology*; 55: 553-559, 2000.
70. . . .) Onder, AU., Yalçın, V., Arar, O., Yaycıoğlu, O., Çiftçi, A., Solok, V.: Impact of Transition Zone Biopsies in Detection and Evaluation of Prostate Cancer. *Eur. Urol.*; 33(6): 542-548, 1998.
71. . . .) Pagliarulo, A., Curatolo.: Echo-Guided Biopsy of the Transitional Zone in the Diagnosis of Prostatic Carcinoma. *Arch. Ital. Urol. Androl.*; 68(5 Suppl): 221-224, 1996.
72. . . .) Pienta, KJ. : Etiology, Epidemiology, and Prevention of Carcinoma of the Prostate. *Campbell's Urology*. (eds) Walsh, PC., Retic., Vaughan Jr, ED., Wein, AJ., Seventh Edition Vol III; Philadelphia, Pennsylvania, WB. Saunders Company: 2489-2496, 1998.
73. . . .) Polascik, TJ., Oesterling, JE., Partin, AW. : Prostate Specific Antigen: A Decade of Discovery-what We Have Learned and Where We are Going. *J. Urol.*, 162: 293-306, 1999.
74. . . .) Prejti, JC Jr., Chang, JJ., Bhargava, V., Shinohara, K. : The Optimal Systematic Biopsy Scheme Should Include 8 Rather Than 6 Biopsies: Results of a Prospective Clinical Trial. *J. Urol.*, 163: 163-167, 2000.
75. . . .) Ravery, V., Billebaud, T., Toublanc, M., Hermieu, JF., Moulinier, F., Blanc, E., Delmas, V., Boccon-Gibod, L.: Diagnostic Value of ten Systematic TRUS-Guided Prostate Biopsies. *Eur Urol.*; 35(4): 298-303, 1999.
76. . . .) Raviv, G., Janssen, T., Zlotta, AR., Descamps, F., Verhest, A., Schulman, CC.: Prostatic Intraepithelial Neoplasia: Influence of Clinical and Pathological Data on the Detection of Prostate Cancer. *J. Urol.*; 156: 1050-1055, 1996.
77. . . .) Remzi, M., Djavan, BJ., Wammack, R., Momeni, M., Seitz, C., Erne, B., Dobrovitz, M., Alavi, S., Marberger, M.: Can Total and Transition Zone Volume of the Prostate Determine Whether to Perform a Repeat Biopsy. *Urology*; 61: 161-166, 2003.
78. . . .) Rifkin, MD., Alexander, AA., Pisarchick, J., et al.: Palpable Masses in the Prostate: Superior Accuracy of US-Guided Biopsy Compared with Accuracy of Digitally Guided Biopsy. *Radiology*; 179(1): 41-42, 1991.
79. . . .) Rifkin, MD. : Biopsy Techniques. *Ultrasound of the Prostate*. Second Edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publishers, 237-262, 1997.

80. ( ) Rifkin, MD. : Endorectal Sonography of the Prostate: Clinical Implications. A. J. R.; 148: 1137, 1987.
81. ( ) Sebo, TJ., Bock, BJ., Cheville, JC., Lohse, C., Wollan, P.: The Percent of Cores Positive for Cancer in Prostate Needle Biopsy Specimens is Strongly Predictive of Tumor Stage and Volume at Radical Prostatectomy. J. Urol.; 163: 174-174, 2000.
82. ( ) Shinohara, K., Wheeler, TM., Seardino, PT.: The Appearance of Prostate Cancer on Transrectal Ultrasonography: Correlation of Imaging and Pathological Examinations. J. Urol. ; 142, 76, 1989.
83. ( ) Shepherd, D., Keetch, DW., Humphrey, PA., Smith, DS., Stalh, D.: Repeat Biopsy Strategy in Men with Isolated Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostate Needle Biopsy. J. Urol.; 156: 460-463, 1996.
84. ( ) Soloway, MS., Öbek, C. : Periprostatic Local Anesthesia Before Ultrasound Guided Prostate Biopsy. J. Urol., 163; 172-173, 2000.
85. ( ) Stamey, TA., Yemoto, CE. : Examination of the 3 Molecular Forms of Serum Prostate Specific Antigen for Distinguishing Negative from Positive Biopsy. : Relationship to Transition Zone Volume. J. Urol. 163, 119-126, 2000.
86. ( ) Stamey, TA., McNeal, JE.: Adenocarcinoma of the Prostate. Campbell's Urology (Walsh, PC., Retik, AB., Stamey, TA., Vaugan, ED.). Sixth Edition. Vol. 2, 1159-1220, 1992.
87. ( ) Stricker, HJ., Ruddock, LJ., Wan, J., et al.: Detection of Non-Palpable Prostate Cancer: A Mathematical and Laboratory Model. British Journal of Urology. 71: 43-46, 1993.
88. ( ) Terris, MK., Freiha, FS., Mcneal, JE and Stamey, TA.: Efficacy of Transrectal Ultrasound for Identification of Clinically Undetected Prostate Cancer. J. Urol. 146, 78, 1991.
89. ( ) Terris, MK., McNeal, JE., Stamey, TA.: Invasion of the Seminal Vesicles by Prostatic Cancer: Detection with Transrectal Sonography. A. J. R., 155: 811, 1990.
90. ( ) Terris, MK., Wallen, EM., Stamey, TA.: Comparison of Mid-lobe Versus Lateral Systematic Sextant Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. Urol. Int. ; 59(4): 239-242, 1997.

91. . . .) Thompson, PM., Pryor, JP., Williams, JP.: The Problem of Infection After Prostatic Biopsy: The Case for the Transperineal Approach. Br. J. Urol.; 54: 736, 1982.
92. . . .) Vallencien, G., Prapotnich, D., Veillon, B., Brisset, JM., Andre-Bougaran, J.: Systematic Prostate Biopsies in 100 Men with no Suspicion of Cancer on Digital Rectal Examination. J. Urol. 146, 1308, 1991.
93. . . .) Webb, JAW., Shanmuganathan, K., McLean, A. : Complications of Ultrasound Guided Transperineal Prostate Biopsy: A Prospective Study. Br. J. Urol., 72: 775-777, 1993.
94. . . .) Wendel, RG., Evans, AT.: Complications of Punch Biopsy of the Prostate.; J. Urol.;97: 122, 1967.
95. . . .) Wilson, TM., Gburek, BM.: Transrectal Ultrasonic-Guided Prostate Biopsy. AUA Update Series, Lesson 27, Vol. 15, 213-220, 1996.
96. . . .) Zhang, YH., Kanamaru, H., Oyama, N., Miwa, Y., Suzuki, Y., Akino, H., Noriki, S., Okada, K.: Comparison of Nuclear Morphometric Results Between Needle Biopsy and Surgical Specimens from Patients with Prostate Cancer. Urology ;54: 763-766, 1999.