



TC. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ

**BİYOPSİ NAİF HASTALARDA TRANSREKTAL
ULTRASONOGRAFİ EşLİğİNDE YAPILAN SİSTEMATİK
PROSTAT BİYOPSİSİ SONUçLARININ MULTİPARAMETRİK
PROSTAT MANYETİK REZONANS GRNTLEMEĞİ
EşLİğİNDE YAPILAN KOGNİTİF FÜZYON BİYOPSİ
SONUçLARI İLE KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Özgür Arı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2022



TC. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ**

ÜROLOJİ KLİNİğİ

**BİYOPSİ NAİF HASTALARDA TRANSREKTAL
ULTRASONOGRAFİ EşLİğİNDE YAPILAN SİSTEMATİK
PROSTAT BİYOPSİSİ SONUçLARININ MULTİPARAMETRİK
PROSTAT MANYETİK REZONANS GRNTLEMEĞİ
EşLİğİNDE YAPILAN KOGNİTİF FÜZYON BİYOPSİ
SONUçLARI İLE KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Özgür Arı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mahmut Ekrem İslamoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimine çok güvendiğim, insanlığından ve hekimliğinden örnek aldığım değerli tez hocam Doç.Dr. Mahmut Ekrem İslamoğlu'na,

Bu süreçte bilgisi ve tecrübesiyle sadece asistanlıkta değil, hayatın her alanında desteğini yanımda hissettiğim değerli hocam ve klinik şefim Prof.Dr. Mutlu Ateş'e,

Asistanlığımın başlangıcından sonuna kadar eğitimimde bilgileriyle bana yön gösteren çok değerli hocalarım Prof.Dr. Murat Savaş, Dr.Öğr.Üyesi Kayhan Yılmaz, Doç.Dr. Mahmut Taha Ölçücü, Doç.Dr. Mehmet Salih Boğa, Başasistan Dr. Şahin Kılıç ve Başasistan Dr.Murat Şambel'e,

Zorlu eğitim sürecinde cerrahi tecrübelerini benden esirgemeyen çok değerli ağabeylerim Doç.Dr.Hamit Afşar, Uzm.Dr.Algan Özdemir, Uzm.Dr.Yahya Okuducu, Uzm.Dr. Deniz Bayar, Uzm.Dr. Selim Taş ve Uzm.Dr. Ali Erhan Eren'e,

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan babam Celil Arı, annem Fatma Arı ve ağabeyim Dr. Ömer Arı'ya,

Tanıştığımdan beri hayatımın her alanında desteğini ve varlığını hissettiğim sevgili eşim Dr. Meliha Nur Arı'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Özgür Arı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	27
SONUÇ	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUA: Amerika Üroloji Derneği

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Dk-MRG: Difüzyon Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

ESUR: Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti

Ga-68 PSMA PET/BT: Galyum-68 prostat spesifik membran antijen PET/BT

HİFU: Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrason

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

Mp-MRG: Muliparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopisi

PIRADS: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

PIRADS v1: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi Versiyon 1

PIRADS v2: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi Versiyon 2

PIRADS v2.1: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi Versiyon 2.1

PKa: Prostat kanseri

PRM: Parmakla Rektal Muayene

PSA: Prostat Spesifik Antijen

RT: Radyoterapi

sPSA: Serbest Prostat Spesifik Antijen

Tc99m-MDP: Teknesyum 99m-Metilendifosfonat

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

tPSA: Total Prostat Spesifik Antijen

TVKS: Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

¹⁸F-NaF: ¹⁸F-sodyum florid



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ'ye göre prostatın epitelyal tümörleri sınıflandırması	6
Tablo 2: Gleason skorlamasına göre ISUP derecelendirme (grade grup) sistemi	8
Tablo 3: Normal PSA düzeyine göre PKa görülme oranları	10
Tablo 4: Prostat biyopsisi komplikasyonları ve oranları	11
Tablo 5: PIRADS Skorlarına Göre Klinik Olarak Anlamlı PKa Oranı	14
Tablo 6: Prostat Kanseri TNM evrelemesi	15
Tablo 7: Prostat Kanseri Aktif izlem ve Bekle-Gör	17
Tablo 8: Hasta özellikleri	21
Tablo 9: MRG ve biyopsi bulguları	21
Tablo 10: Biyopsi tipine göre hasta özellikleri	22
Tablo 11: Biyopsi tipine göre patoloji bulguları	22
Tablo 12: Malign patoloji çıkan grupta biyopsi tipine göre ISUP dağılımı	23
Tablo 13: Malign patoloji çıkan grupta biyopsi tipine göre klinik olarak anlamlılık durumu	23
Tablo 14: Biyopsi tipine göre MRG bulguları	25
Tablo 15: Sistemik ve hedefe yönelik biyopsi yapılan hastalarda MRG bulgularına göre biyopsi sonucu	26

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Ultrasonografi cihazı ve biyopsi yapılan masa	20
Şekil 1: Malign patoloji çıkan hastalarda biyopsi türüne göre ISUP sınıflarının dağılımı	23
Şekil 2: Malign patoloji çıkan hastalarda biyopsi tipine göre klinik olarak anlamlılık dağılımı	24
Şekil 3: Hedefe yönelik biyopsi yapılan hastalarda hedefte tümör dağılımı	26



ÖZET

Amaç: Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. Son zamanlarda erken tanı için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hedefe yönelik prostat biyopsileri gündeme gelmiştir. Biz bu biyopsi yöntemlerinden kullanımı en pratik olan kognitif füzyon biyopsi ile transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan sistematik prostat biyopsisini karşılaştırdık. Amacımız hedefe yönelik biyopsinin standart sistematik biyopsiye katkısını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2021-Ağustos 2022 arasında kliniğimize başvuran daha önce prostat biyopsisi veya cerrahisi olmamış, total prostat spesifik antijen (PSA) değeri 4-20 ng/mL olan, PSA değerini düşüren bir ilaç kullanmayan, üriner sistem enfeksiyonu geçirmeyen ve multiparametrik manyetik rezonans görüntülemesinde (Mp-MRG) prostatta Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (PIRADS) skorlamasına göre 3 ve üzeri skorlanan lezyonu olan 81 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 39 kişiye standart TRUS eşliğinde sistematik prostat biyopsisi yapılırken 42 kişiye kognitif füzyon biyopsisi (sistematik + hedefe yönelik) yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş, PSA, prostat hacimleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında fark saptanmadı. Grup dağılımları homojendi. Klinik anlamlı prostat kanseri, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'ne (ISUP) göre 2 ve üzeri skorlar olarak kabul edildi. Hastaların patoloji sonuçları karşılaştırıldığında sistematik biyopsi grubunda prostat kanseri yakalama oranı %41, kognitif füzyon biyopsi grubunda %52,4 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,306$). Klinik anlamlı prostat kanseri yakalama oranına bakıldığında sistematik biyopsi grubunda %25, kognitif füzyon biyopside %63,6 çıkmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$). Kognitif füzyon biyopsi grubunda biyopsi sonucu malign çıkan hastaların %36,4'ünde hedefte tümör bulunmazken, %63,6'sında hedefte tümör saptandı ($p=0,286$).

Sonuç: Klinik anlamlı prostat kanseri tanısı koymak açısından kognitif füzyon biyopsi, standart TRUS eşliğinde sistematik prostat biyopsisine göre üstün bulunmuştur. Ancak genel prostat kanseri yakalama açısından iki biyopsi tekniğı arasında fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: füzyon biyopsi, prostat kanseri, prostat spesifik antijen



ABSTRACT

Aim: Prostate cancer is the second most common cancer among men. Recently, targeted biopsies guided with magnetic resonance imaging are used for early diagnose. Of these 3 biopsy methods, the most practical one is cognitive fusion biopsy. In our study, we compared standard transrectal ultrasonography (TRUS)-guided systematic prostate biopsy with cognitive fusion biopsy. Our aim is investigate the contribution of targeted biopsy to standard biopsy.

Material and Method: We included 81 patients to our study who applied to our clinic between August 2021 and August 2022. All patients had Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) 3 and upper lesions on multiparametric magnetic resonance imaging and had total prostate spesific antigen (PSA) between 4-20 ng/mL. None of patients had used any drugs that decrease the PSA value, had not a previous prostate biopsy history or surgery and had not an ongoing urinary system infection. 39 patients had undergone TRUS-guided systematic prostate biopsy and 42 patients had undergone cognitive fusion prostate biopsy (systematic + targeted biopsy).

Results: We compared the ages, PSA levels and prostate volumes of the included patients and we found no difference between the groups. The groups were homogeneous. Clinically significant prostate cancer was accepted as International Society of Urological Patology (ISUP) grade 2 and above. We detected the rate of overall prostate cancer 41% in systematic biopsy group and 52,4% in cognitive fusion biopsy group, the difference between groups was not statistically significant ($p=0,306$). The clinically significant prostate cancer rate was 25% in systematic biopsy group and 63,6% in cognitive fusion biopsy group, the difference between groups was statistically significant ($p=0,019$). In the cognitive fusion biopsy group, 36,4% of the patients who were diagnosed malignant as a result of biopsy did not have a tumor on the target, while 63,6% had a tumor on the target ($p=0.286$).

Conclusion: Cognitive fusion biopsy was found to be superior to TRUS-guided systematic prostate biopsy in terms of detecting clinically significant prostate

cancer. But there was no difference between the two biopsy techniques in terms of detecting overall prostate cancer.

Key words: fusion biopsy, prostate cancer, prostate specific antigen



GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PKa) erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanserdir. Her yıl bir milyondan fazla hasta tanı alıp 300.000'den fazla kişinin ölümüyle sonuçlanmaktadır. Erkeklerde ölümlerin %3.8'inden sorumludur. Tanı anındaki yaş ortalaması 66 olup, mortalite artan yaş ile koreledir. Prostat kanserinin Afro-Amerikan erkeklerde görülme oranı beyazlara kıyasla daha fazladır. Bunun nedeni sosyal, çevresel ve genetik faktör farklılıklarındandır (1).

Prostat kanseri teşhisi, yüksek prostat spesifik antijen düzeyi ve şüpheli parmakla rektal muayene (PRM) temelinde başlar. Kesin tanı genellikle transrektal ultrasonografi kılavuzluğundan sistematik randomize prostat biyopsileri ile konulur. Bu biyopsi örnekleri kanserin histopatolojik analizi ve gleason skoru hakkında bilgi verir. PSA düzeyi, parmakla rektal muayene ve gleason skoru kombinasyonuna dayalı nomogramlar tedavi seçimini ve prognozu belirlemek için kullanılır. Fakat bu testlerin her birinin eksikliği mevcuttur. Parmakla rektal muayenenin genel duyarlılığı düşük olup (%37), düşük PSA düzeylerinde düşük pozitif prediktif değeri vardır. Yüksek PSA düzeyinin parmakla rektal muayeneye göre daha yüksek tespit oranları olsa da, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve enflamasyon nedeniyle özgülüğü düşüktür (%36) (2).

Transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi sistematik ve randomize olarak alınan 12 parça tru-cut örneklemeler ile yapılır. Bu nedenle kanserli dokuyu atlama ihtimali olmasından Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu prostat biyopsisi planlanan her hastaya işlem öncesi Mp-MRG önermektedir. Mp-MRG prostatta lezyonun varlığını ve konumunu gösterir. Böylelikle lezyondan hedefe yönelik biyopsi yapılabilir. Çalışmamızda Total PSA değeri 4-20 ng/mL arası daha önce prostat biyopsisi yapılmamış hastalarda, transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi ile Mp-MRG kılavuzluğunda kognitif füzyon prostat biyopsisi karşılaştırılmıştır. Sistematik alınan biyopsi sonuçlarında saptanan PKa ve bunların oranları; kognitif füzyon biyopsilerde saptanan PKa ve alınan hedefe yönelik biyopside tümör varlığı ve bunların oranları saptanmıştır. Mp-MRG'de görülen lezyonların PIRADS değerleri ile bunların patolojik sonuçları karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Anatomisi, Fizyolojisi, Embriyolojisi, Histolojisi

2.1.1 Prostat Anatomisi

Prostat, mesane inferiorunda kestaneye benzeyen, ortalama ağırlığı 18 gram olan konik yapıda bir organdır. Prostat, içerisinde sekresyona yarayan 30-50 adet tubuloalveolar bez ve fibromuskuler stroma bulundurur. Prostat, verumantumun her iki tarafından bu sekresyonlarını yaklaşık 16-32 adet kanal yardımıyla üretraya ulaştırır. Prostat bezinin anterior, posterior ve iki adet inferolateral olmak üzere dört adet yüzeyi mevcuttur. Apeksi inferiorunda olup ürogenital diafragmaya uzanır ve puboprostatik ligamanlar ile pubise bağlanır. Posterior yüzeye rektum ile komşu olup aralarında Denonvillier fasyası bulunur. Posterior yüzeyinin üst kısmında vesikoprostatik birleşke bulunur. Apekse göre daha geniştir. Üretra prostatın anteriorundan posterioruna doğru içinden geçer (3).

Prostat lobları tarif edilirken Lowsley ön, arka, orta, sağ ve sol dış yan olmak üzere 5 lob tarif etmiştir. Ancak prostatın gelişimi göz önüne alındığında McNeil prostatı periferik, santral, transizyonel, anterior fibromuskuler zona ayırmıştır (4). Anterior fibromuskler stroma prostatın %30'unu oluşturur. Glanduler yapıları yoktur. Prostatın anterior yüzeyini tamamen kaplar. Bu fibromuskuler stroma prostat kapsülünü oluşturmak için prostatın periferinde yoğunlaşır. Periferik zon glanduler yapıları olan prostatın en büyük bölümüdür. PKa en sık buradan gelişir. Transizyonel zon üretranın hemen çevresinde olup BPH geliştiği zondur. Prostatın %5'ini oluşturur. Santral zon, verumontanumun arkasında üretra ile komşu olup, transizyonel zon ile yapışık olduğundan ayırım yapılması güçtür (3).

Prostat inferior vezikal, internal pudental, medial rektal arterlerden beslenir. Ana arter inferior vezikal olup prostat mesane birleşkesinden saat 5 ve 7 hizasından girer. Santral dal üretrayı ve periüretral bezleri, periferik dal diğer büyük bölümü besler (3). Venöz drenaj periprostatik plexus aracılığıyla derin dorsal ven ve internal iliak ven ile sağlanır. Sempatik ve parasempatik sinir plexuslarından oluşan geniş bir sinir ağı mevcuttur. Ana iliak, internal ve eksternal iliak, sakral ve vezikal lenf nodları sayesinde lenf drenajı sağlanır (4).

2.1.2 Prostat Fizyolojisi

Prostat bezi sekretuar bir organ olup alkalen bir sıvı salgılar. Bu sıvı içerisinde asit fosfataz, kolesterol, kalsiyum, çinko, poliaminler (spermin ve spermidin), fosfat iyonları, sitrik asit bulunur. Bu salgı emisyon sırasında semen sıvısı ile birleşir. Vaginal salgılar asidik yapıdadır (pH: 3.5-4). Spermin hareket kabiliyetini kazanabilmesi için uygun pH aralığı 6-6.5 değerinde olmalıdır. Semene alkalen bir özellik kazandıran prostat sıvısı sayesinde döllenme için uygun bir ortam sağlanır. Buna ek olarak prostat, erkek dış genitalerin gelişimi ve farklılaşmasını sağlayan dihidrotestosteronu üretir. Bu hormonu, kandaki serbest testosteronu 5-alfa redükraz enzimi yardımıyla dönüştürerek oluşturur (5).

2.1.3 Prostat Embriyolojisi

Prostat bezi embriyolojik olarak ürogenital sinüsten köken almakta iken fetal gonadlar, wolf ve müller kanalları da gelişiminde rol oynamaktadır (6). Her iki cinsten de wolf ve müller kanalları mevcuttur. Müller kanal Y şeklini almakta ve ürogenital sinüsün arka duvarına yapışmaktadır (müller çıkıntısı). Wolf kanalları ise müller çıkıntısının her iki yanından ürogenital sinüse açılır. Over varlığında Wolf kanalı gerileyerek müller kanal, vajenin büyük bir bölümünü oluşturur. Testis varlığında anti-müllerian hormon salgılanması nedeniyle müller kanalın gelişimini engeller. Wolf kanalları, eferent duktulileri oluşturur. Bu sistemden epididim, vaz deferens, seminal veziküller ve ejakulat kanallar gelişir (3).

Prostat bez epiteli 12. Haftadan itibaren endoderm; stromal elemanlar ve düz kas lifleri mezenkimal kökenlidir. Puberteye kadar yavaş büyüme eğilimi gösteren prostat, puberte ile birlikte yoğun testosteron salgılanması sayesinde altı ay gibi kısa bir sürede iki katı boyuta çıkmaktadır.

2.1.4 Prostat Histolojisi

Histolojik olarak prostat bezi fibromüsküler stroma ve glandüler yapılardan oluşur. Prostatik bezlerde az sayıda nöroendokrin, sekretuar ve bazal olmak üzere üç çeşit hücre bulunur (7). Bazal hücreler, kuboidal veya yassı hücrelerden oluşmakta olup, bazal membranı sekretuar hücrelerden ayırır. Sekretuar hücreler immunohistokimyasal olarak PSA ve prostatik asit fosfataz (PAP) ile boyanma gösteren hücrelerdir. Bazal hücreler, karsinomlarda olmadığı için biyopsilerin

incelenmesinde bu hücrelerin ayırt edilmesi gerekmektedir (8). Nöroendokrin hücreler, hematoksilen-eozin boyası ile görünmezken, kromogranin yardımıyla görünmektedir (9).

2.2 Prostat Kanseri

Prostat kanseri, AB ülkeleri ve ABD’de en sık, dünyada ve Türkiye’de ise ikinci sıklıkta görülen bir kanserdir (10)(11). Görülme oranı yaşla orantılı olup, bu hastaların bazılarında aile öyküsünde prostat kanseri mevcuttur (12). Otopsi çalışmalarının sistematik bir derlemesinde prostat kanseri 30 yaş altında %5 oranında görülmüş ve yaşla beraber bu oranda artış görüldüğü, 79 yaş üstünde prostat kanseri oranının %59’a (%48-71) çıktığı saptanmıştır (13). PKa taramaları tanı ve tedavide aşırı artışa neden olmuş, hasta yaşam kalitesi azalmış ancak buna rağmen mortalitede önemli bir azalma olmamıştır (14)(15).

Dernekler de önerilerini buna göre şekillendirmiştir:

Avrupa Üroloji Derneği (EAU), tPSA değeri 40 yaşında < 1 ng/mL, 60 yaşında < 2 ng/mL ise PKa nedeniyle metastaz riski ya da mortalite oranı çok düşük olduğundan, PSA taramasının 8 yıl ertelenebileceğini söylemektedir (16)(17). 75 yaş üzeri bazal tPSA <3 ng/mL ise, PKa nedeniyle ölüm riski düşük olduğu için ek PSA taramasını önermemektedir (18).

Amerika Üroloji Derneği (AUA) 40 yaşından genç tüm erkeklerde ve risk faktörüne sahip olmayan erkeklerde 54 yaşına kadar PSA taraması önermemektedir. 55-69 yaş aralığında taramaya bazal PSA değerleri ve hasta tercihleri dikkate alınarak ortak karar verilmesini önermektedir. Beklenen yaşam süresi 10-15 yıldan kısa olan 70 yaş üstü erkeklerde PSA taramasını önermemektedir. PSA tarama sıklığının bazal PSA değerine göre karar verilmesi ve bu aralığın en az 2 yıl olmasını önermektedir (19).

2.2.1 Etiyoloji

Prostat kanserinin henüz kesin nedeni bulunamamıştır. Ancak risk faktörleri tanımlanmıştır. Değiştirilmesi mümkün olmayanlar aile öyküsü, ırk, yaş, genetik faktörlerdir. Değiştirilebilir risk faktörlerinden olan sigara, alkol, obezite, diyet, enfeksiyonlar ve kimyasallara maruziyet gibi etkenlerin de PKa gelişimine neden olabileceğini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (20).

2.2.1.1 Yaş

Prostat kanseri 40 yaş altında nadir görülür. Tanı yaş ortalaması 66 olup, 10 hastadan 6'sı 65 yaş üzerinde tanı almaktadır. Risk, 50 yaş üzeri ve aile öyküsü pozitif olan 45 yaş üzeri erkeklerde artmaktadır (21) (22).

2.2.1.2 Aile öyküsü ve Genetik Faktörler

Prostat kanserine sahip birinci dereceden bir akraba varlığı, kişide PKa riskini 1.8 kata çıkartmaktadır. Kişinin babası ve erkek kardeşi PKa ise 5,5 kat, iki erkek kardeşi de PKa ise 7,7 kat artmış PKa riski vardır (23).

Hereditör PKa tüm PKa'lar arasında nadir görülen bir kavramdır (%9). Aynı aileden PKa tanısı alan üç kişi veya 55 yaş altı iki kişi olması durumuna hereditör PKa denir (24).

2.2.1.3 Irk

Irk, PKa için önemli bir risk faktörü olup ırklar arası hastalığın görülme oranında anlamlı farklılıklar mevcuttur. Dünya üzerindeki en yüksek PKa insidansı Afro-Amerikan ırkındadır (223/100,000). Amerika'da yaşayan beyaz ırk için bu oran 139.9/100,000'dur. Ayrıca siyah ırkta mortalite oranı daha yüksektir (25).

2.2.2 Prostat Kanseri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) prostat tümörlerini epitelyal, mezenkimal, hematolenfoid, nöroendokrin, metastatik ve diğer olarak sınıflandırmaktadır. En sık görülen epitelyal tümörlerdir (26). PKa'nın %95'i adenokarsinomlar (asiner)'dan oluşmaktadır (27).

Prostat adenokarsinomlarının değişik varyantları mevcut olup bunlar genellikle tipik asiner adenokarsinomla birlikte bulunur. Bu varyant tümörler atrofik, kolloid, pseudohiperplastik, sarkomatoid, taşlı yüzük hücreli, lenfoepitelyoma benzeri ve onkositik varyantlardır. DSÖ'nün prostatın epitelyal tümörleri sınıflandırması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (26)

Glandüler Neoplaziler	- Adenokarsinom (asiner): Atrofik tip, pseudohiperplastik tip, köpüksü hücreli tip, kolloid tip, taşlı yüzük hücreli tip, onkositik tip, lenfoepitelyoma benzeri tip - İğsi hücre diferansiasyonu gösteren karsinom (karsinosarkom, sarkomatoid karsinom) - Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) - Duktal adenokarsinom: Kribriform tip, papiller tip, solid tip
Ürotelyal tümörler	Ürotelyal karsinom
Skvamöz tümörler	- Adenoskvamöz karsinom - Skvamöz hücreli karsinom.
Bazal hücreli tümörler	- Bazal hücreli adenom - Bazal hücreli karsinom

Tablo: 1 DSÖ'ye göre prostatın epitelyal tümörleri sınıflandırması

2.2.3 Semptom ve Bulgular

Prostat kanseri erken dönemde asemptomatiktir. Semptomlar ileri evrelerde bulgu vermeye başlar. Bunun nedeni kanser odağının periferik zondan köken almasıdır. Semptomlar genelde lokal invazyon ve metastaz sonrası belirgin hale gelir. Başlıca klinik bulgular dizüri, pollaküri, glob vezikale ve kemik ağrılarıdır (28).

Tümörün üretraya infiltrasyonu sonucu obstruktif ve iritatif semptomlar görülür. Üreter invazyonuna bağlı oligüri, böbrek yetmezliği gibi semptomlar görülebilir. Kemik metastazlarında kemik ağrıları görülebileceği gibi vertebra metastazlarında spinal kord basısına bağlı alt ekstremitte nörolojik defisit bulguları görülebilir. Fekal ve üriner inkontinans veya kavernöz sinir invazyonuna bağlı erektil

disfonksiyon görülebilir. Rektum invazyonuna bağlı rektal kanama, obstruksiyon bulguları görülebilir.

2.2.4 Prostat Kanserinde Gleason skorlaması

Gleason skorlaması prostat adenokarsinom patolojilerinde sık kullanılan bir histolojik derecelendirme skorlamasıdır. Bu skorlama sistemi tümörün yapısal ve glanduler paterni dikkate alınarak oluşturulmuştur, sitolojik özelliklerini içermez (29).

Gleason skorlaması, tanı konulan prostat lezyonlarının histopatolojik yapılarına göre değerlendirmekte ve sınıflamaktadır. Değerlendirme ardından bulgular malignite riskine göre 1’den 5’e kadar kategorilere ayrılmıştır (30).

Gleason 1: Birbirlerine benzer biçim ve boyutlarda olan yuvarlak bez yapılarından oluşmuş ve aralarında eşit uzaklık olan iyi sınırlı nodüllerdir (30).

Gleason 2: Dışarı doğru çıkıntıları mevcut olsa da patern 1 gibi düzgün sınırlı yuvarlak glandlardır. Kısmen heterojenite gözlenebilir (30).

Gleason 3: En sıklıkta karşılaşılan paterndir. Glandlar stroma içinde genellikle normal duktuslar arasında düzensiz dağılmış olup glandlar arası mesafe eşit değildir. Tümöral bez yapıları birbirlerine benzememektedir (30).

Gleason 4: Belli belirsiz bir lümeni olan abortif glandlara sahip olan paterndir. Glandlar ağ şeklinde birleşerek adalar oluşturur. Kribriiform ve glomeruloid yapıdaki tüm bezler, şekil ve boyutlarına bakılmaksızın patern 4 kabul edilir (30)

Gleason 5: Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler veya hücre kordonları ile glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Komedonekroz sergileyen kribriiform bezler patern 5 olarak kabul edilir (30)

Gleason skoru hesaplanırken örnekleme en sık(birincil) ve en yaygın(ikincil) görülen iki patern toplanır ve 2 ile 10 arasında bir rakam ortaya çıkar. Bu rakama gleason skoru denir (31).

Gleason skoruyla birlikte 1'den 5'e kadar giden ISUP derecelendirme sistemi de önem arz etmektedir. ISUP derecelendirme sistemi, gleason skorlamasına göre daha iyi bir prognostik risk ayırımı sağlamıştır (29).

Gleason skoru	ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (3+5, 5+3, 4+4)	4
9-10	5

Tablo: 2 Gleason skorlamasına göre ISUP derecelendirme (grade grup) sistemi

Avrupa Üroloji Derneği Rehberleri

2.2.5 Tanı

Prostat kanseri temel tanısı PRM, PSA ile şüphelenilip, ultrasonografi (USG) eşliğinde transrektal veya transperineal biyopsi ile kesinleştirilir. TRUS eşliğinde sistematik biyopsi PKa tanısında altın standart olup, prostattan randomize olarak 10-12 kadrandan örnekler alınması ile yapılır (32).

2.2.5.1 Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanseri tanısında en temel muayenedir. Bu muayenede prostat hacmi, kıvamı, yüzey düzensizlikleri, nodül varlığı, çevre dokularla ilişkileri saptanır. Endurasyon, asimetri, nodül varlığı, yüzey düzensizliği maligniteyi destekler. PKa çoğu zaman perifer kökenli olup 0,2 ml'den büyük olan lezyonlar palpe edilebilir. Palpe edilen nodüllerin 1/3'ü kanser olup geri kalan 2/3 BPH, prostatit, rektal patoloji vs.'dir. Total PSA < 2 ng/ml olan hastalarda sadece PRM'nin pozitif prediktif değeri %5-30'dur (33).

2.2.5.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen (PSA) ilk olarak 1970'lerde tanımlanmış serin proteaz olarak görev yapan, kallikrein ailesinde bulunan bir glikoproteindir (34).

Prostat spesifik antijen organa özgü bir antijen olup kansere spesifik değildir. PSA prostat kanal lümenlerinde fazlaca bulunup, kana geçmesi bazı engeller sayesinde önlenir. Bu engeller kapiller endotel hücre tabakası, kapiller bazal membran ve epitelyal bazal membrandır. Bu bariyeri bozan durumlarda PSA değeri yükselir. BPH (en sık), PKa, prostatit, prostat biyopsisi, ejakulasyon, sistoskopik girişimler PSA'yı yükselten nedenlerdir (35).

Yaşlandıkça PSA değerleri yükselmektedir. Bu artış BPH'ı olmayanlarda yıllık 0,04 ng/ml olup, BPH'ı olanlarda 0,07-0,27 ng/ml arasındadır (36). PSA değerleri yaşa bağlı 40-49 yaş aralığında 0-2,5 ng/ml, 50-59 yaş aralığında 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaş aralığında 0-4,5 ng/ml, 70-79 yaş aralığında 0-6,5 ng/ml olarak değişkendir (37).

Prostat spesifik antijen değerleri yüksekliği ile malignite arasında net bir ilişki olmamakla birlikte; yüksek PSA değerleri ile daha yüksek ISUP dereceli PKa saptandığı görülmüştür. PKa için optimize edilmiş bir PSA değeri yoktur. Genel olarak yüksek PSA değerlerinde PKa görülürken, total PSA < 4 ng/ml olanlarda kanser görülebilmektedir (38).

PSA düzeyi(ng/mL)	PKa riski	ISUP grade > 1 PKa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Tablo: 3 Normal PSA düzeyine göre PKa görülme oranları

Avrupa Üroloji Derneği Rehberleri

Prostat spesifik antijenin yaklaşık %5-35'i kanda serbest olarak bulunur. PKa'da sPSA/tPSA oranı düşük saptanmaktadır. PRM bulguları normal, total PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastada sPSA/tPSA oranına bakılarak biyopsi alınan hasta sayısı azaltılabilir. Bir çalışmada PKa görülme oranları total PSA değeri 4-10 ng/ml aralığındaki erkeklerde karşılaştırılmış. sPSA/tPSA oranı < 0.1 ng/ml olanlarda %56, sPSA/tPSA oranı > 0.25 ng/ml olanlarda %8 oranında PKa görülme ihtimali olduğu saptanmıştır (39).

Prostat spesifik antijen velositesi (ng/ml/yıl), total PSA değerinin yıllık artış miktarını gösterir. Gri zonda PSA değerinin yıllık 0,75 ng/ml artışı PKa öngörüsünde katkı sağlayabileceğinden bahsedilmiş olup tek başına PSA'dan üstün kabul edilmemektedir (40) (41).

Prostat spesifik antijen dansitesi PSA değerinin prostat hacmine bölünmesiyle bulunur. 0,15 ng/ml/cc sınır değer alındığında gri zon hastalarda malignite tahmininde yarar sağlayabilir (42).

2.2.5.3 Transrektal Ultrasonografi ve eşliğinde Prostat Biyopsisi

Transrektal ultrasonografi PKa görüntülemesinde bir yöntemdir. Ancak gri skaladaki tümörleri görüntülemeye etkin değildir. Bazı tümörler hipoekoik, bazıları izoekoik, bazıları da hiperekoik görüntüde olabilirler. TRUS ile prostat hacmi yüksek

oranda doğrulukla ölçülür. TRUS, PKa şüphesi olanlarda prostat biyopsisi için kullanılmaktadır (43).

Transrektal ultrasonografi tek başına prostat kanserini saptamada güvenilir değildir. Çünkü lezyonlar farklı şekillerde (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik) görünebilir. TRUS'un pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri %72 seviyelerindedir (44). Günümüzde TRUS eşliğinde prostat biyopsisi prostattan randomize olarak 12 parça biyopsi olarak yapılmaktadır (45).

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisinde rektumdan işlem yapıldığı için işlem sonrası enfeksiyon, ateş, piyüri ve ağrı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. En sık görülen komplikasyon hematospermidir (46). Bu komplikasyonları önlemek için işlem öncesi profilaktik antibiyoterapi ve rektal lavman yapılmaktadır.

Komplikasyonlar	Hasta yüzdesi
Hematospermi	37,4
Hematüri > 1 gün	14,5
Rektal kanama < 2 gün	2,2
Rektal kanama > 2 gün +/- cerrahi müdahale	0,7
Ateş > 38,5 °C	0,8
Prostatit	1
Epididimit	0,7
Üriner retansiyon	0,2
Yatış gerektirmeyen diğer komplikasyonlar	0,3

Tablo: 4 Prostat biyopsisi komplikasyonları

Avrupa Üroloji Derneği Rehberleri

2.2.6 Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRG)

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme sekans olarak da bilinen hem anatomik hem de fonksiyonel taramalar sayesinde prostatın anatomik ve fonksiyonel görüntülenmesine yarayan bir görüntüleme yöntemidir (47).

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) anatomik sekanslar ile dinamik sekansların (difüzyon ağırlıklı görüntüleme; DAG ve Manyetik Rezonans spektroskopisi; MRS ve dinamik kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme; Dk-MRG) en az ikisinin kombine edilmesiyle sağlanır (2).

2.2.6.1 T1 Ağırlıklı Görüntüleme

T1 ağırlıklı görüntülemelerde zonal anatomi net belirlenemediği için sınırlı değere sahiptir. Biyopsi kaynaklı kanama odakları tanısında yararlıdır. Görüntülemelerde bu alanlar hiperintens olarak görünür. Bu durum tümör ile karıştırılarak yanlış pozitiflik meydana gelir. Bunu engellemek için biyopsi sonrası 6. haftada görüntüleme yapılmalıdır. Bu görüntüleme alanı tüm pelvisi içine alıyorsa kemik metastazı ve bölgesel lenf nodu invazyonu açısından bilgi verir (48).

2.2.6.2 T2 Ağırlıklı Görüntüleme

T2 ağırlıklı görüntüleme prostat anatomisi ve tümörlerin tespitinde kullanılan en önemli parametredir. Zonal anatomi, damar sinir paketi, prostat kapsülü, anterior fibromuskler stroma ve seminal veziküller hakkında yüksek çözünürlükte görüntüleme sağlar. Periferik zon; genellikle transizyonel zon, santral zon veya fibromuskuler zona göre daha parlak görünmektedir. T2A sekansı ekstraprostatik ve seminal vezikül invazyonu saptanmasında kullanılır (49).

T2 ağırlıklı görüntülemelerde prostat kanser saptama duyarlılığı %57-88, özgüllüğü %28-94 arasında değişmektedir. Bu nedenle fonksiyonel sekanslarla beraber değerlendirilmelidir (50).

2.2.6.3 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, Mp-MRG'nin temel fonksiyonel sekansıdır. Bu modalite, farklı manyetik gradyan kuvvetlerinde veya b değerleri (difüzyon ağırlığı

miktarı) görüntüler elde ederek su moleküllerinin difüzyon kısıtlılığı gösterir. Kısıtlanmış su difüzyonu DAG'da hiperintens olarak gözlemlenir ve difüzyon kısıtlılığı katsayısı (ADC) ile ölçülür. Düşük ADC değerleri, yüksek dereceli prostat kanserini gösterir. Tümör dokusu yüksek olan hücre yoğunluğu ve düşük su difüzyonuna sahiptir. DAG, normal ve anormal dokularda ayırım yapmada yararlıdır (47).

2.2.6.4 Dinamik Kontrastlı Görüntüleme (DKG)

Dinamik kontrastlı görüntüleme, prostatın vaskülarizasyonu ve neoanjiyogenezi hakkında fikir verir. PKa'nın lokalizasyonunu ve lokal invazyonunu belirtir. Prostat dokusu, lezyon odağına göre opak maddeyi yavaş tutup yavaş bırakır. Lezyon odağı opak maddeyi hızlı tutup hızlı bırakır; yani washout yapar (51).

Dinamik kontrastlı görüntülemenin temel kısıtlılığı kanser dokusunun, periferik zonda yoğun derecede kanlanan kronik prostatitten ve tranzisyonel zonda BPH nodüllerinden ayırt edilememesidir (52).

2.2.6.5 Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Manyetik Rezonans spektroskopisi, dokulardaki bazı kimyasal metabolitlerin belirlenmesine dayanan görüntüleme yöntemidir. Prostat kanserinde kolin düzeyi yükselirken, sitrat düzeyi azalmaktadır. Kolin/Sitrat oranları, yüksek gleason skoru ile ilişkilidir. Ancak uzun çekim süresi, endorektal koil gerekliliği ve yüksek tecrübe gerektirdiği için rutinde kullanılmamaktadır.

2.2.6.6 Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Bilgi Sistemi (PIRADS)

Prostat MRG değerlendirme ve raporlandırmada standart bir yaklaşım için Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) 2012 yılında PIRADS adında bir kılavuz hazırlamıştır. Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Bilgi Sistemi versiyon 1 (PIRADS v1)'in metaanaliz sonucunda duyarlılığı %78, özgüllüğü %79 saptanmıştır (53).

Skorlamadaki Kısıtlılıklar nedeniyle 2015 yılında Amerika Radyoloji Derneği (ACR)'nin de katılımıyla ikinci versiyonu güncellenmiştir. 2019 yılında en güncel

yaklaşım olarak Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Bilgi Sistemi versiyon 2.1 (PIRADS v2.1) yayınlanmıştır.

Bu skrolama sisteminde amaç klinik olarak anlamlı prostat kanserinde görülen anormallikleri tanımak ve bunu standardize etmektir. Klinik olarak anlamlı prostat kanseri, henüz fikir birliği olmamasıyla birlikte genel kabul ISUP 2 ve üstü derece olan kanserlerdir (54). Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Bilgi Sistemi versiyon 2 (PIRADS v2)'de 5'li skrolama sistemi mevcuttur. Skor arttıkça klinik olarak anlamlı prostat kanser oranı artmaktadır (55).

PIRADS SKORU	PKA İHTİMALİ	GENEL PKa ORANI	Klinik Olarak Anlamlı PKa Oranı
PI-RADS 1	Çok Düşük	%25	%0
PI-RADS 2	Düşük	%20.2	%9.6
PI-RADS 3	Orta	%24.8	%12
PI-RADS 4	Yüksek	%39.1	%22.1
PI-RADS 5	Çok Yüksek	%86.9	%72.4

Tablo 5: PIRADS Skorlarına Göre Klinik Olarak Anlamlı PKa Oranı

(Prostat Kanseriinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu – Türk Üroloji Derneği)

2.2.7 Evreleme

Evreleme, PKa'nın prognozunu ve tedavi protokolünü belirlemede önemlidir. En sık kullanılan evreleme sistemi Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelemesidir. 2017 yılında güncel halini almıştır.

Klinik Kriterler	N Kategorisi
Tx Primer Tümör değerlendirilemez	Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
T0 Primer Tümör bulgusu yok	N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
T1 Palpe edilemeyen tümör	N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var
T1a Tümör, TUR materyalinin %5' inden azında mevcut	
T1b Tümör, TUR materyalinin %5' inden fazlasında mevcut	
T1c İğne biyopsisi ile saptanan tümör (Palpe edilen tümör yok)	M Kategorisi
T2 Palpabl tümör (Prostata sınırlı)	M0 Uzak metastaz yok
T2a Tümör bir lobun %50' sinden az	M0 Uzak metastaz yok
T2b Tümör bir lobun %50' sinden fazla	M1a Bölgesel olmayan lenf nodları
T2c Her iki lobta tümör mevcut	M1b Kemik metastazı
T3 Ekstrakapsüler yayılımı olan tümör (fikse olmayan)	M1c Kemik dışı uzak organ metastazı
T3a Ekstrakapsüler yayılım + (tek yada çift taraflı)	
T3b Seminal vezikül invazyonu (tek yada çift taraflı)	
T4 Tümör fikse, rektum, mesane, eksternal sfinkter, levator kası ve pelvik duvar invazyonu	

Tablo: 6 Prostat Kanseri TNM evrelemesi

Avrupa Üroloji Derneği Rehberleri

2.2.7.1 T Evrelemesi

Klinik evrelemede T evrelemesi rektal tuşe muayene bulgularına dayanmaktadır. T evrelemesinde görüntüleme ve biyopsi sonuçlarının yeri yoktur. Görüntülemede kanserin organ sınırlı olup olmadığını en iyi gösteren görüntüleme Mp-MRG'dir. Ekstraprostatik invazyon için duyarlılığı %57, özgüllüğü %91; seminal vezikül duyarlılığı %58 özgüllüğü %96'dır (56).

2.2.7.2 N Evrelemesi

Radyolojik olarak nodal invazyon varlığı bilgisayarlı tomografi (BT), MRG ile lenf nodu büyüklüğü ve morfolojisi kullanılarak belirlenmektedir. BT ve MRG'nin nodal invazyon için duyarlılığı %40'ın altındadır (57).

Galyum-68 prostat spesifik membran antijen PET/BT (Ga-68 PSMA PET/BT) duyarlılığı yüksek olduğu için klinikte sık kullanılmaktadır. Nodal invazyon

açısından Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılığı %53, özgüllüğü %86'dır (58). Ancak lenf nodu 5 mm'nin altındaysa Ga-68 PSMA PET/BT metastazı saptayamaz (59).

2.2.7.3 M Evrelemesi

Prostat kanserinde kemik metastazlarını değerlendirmede en sık kullanılan yöntem teknesyum 99m-metilendifosfonat (Tc99m-MDP) kemik sintigrafisidir. Bir metaanalizde duyarlılığı %79 özgüllüğü %82 olarak değerlendirilmiştir (60). PSA düzeyi, ISUP skoru ve klinik evre kemik taraması tanısal gücünü anlamlı bir şekilde etkiler (61).

18F-sodyum florid (18F-NaF) PET ya da PET/BT, tüm vücut kemik sintigrafisine (TVKS) göre daha duyarlıdır. Ancak lenf nodu metastaz açısından Kolin PET/BT kadar değerlendirme yapamaz. MRG, kemik metastazını saptamada TVKS ve abdominopelvik BT'ye göre duyarlılığı daha yüksektir. Ga-68 PSMA PET/BT, sistematik bir derleme sonucuna göre lezyon düzeyinde duyarlılığı %33-92, özgüllüğü %82-100'dr. Kemik sintigrafisi ve BT'ye nazaran daha yüksek oranda metastazı yakalayabilmektedir (62).

2.2.8 Tedavi

2.2.8.1 Bekle-Gr (Watchful-waiting) tedavisi

Semptom oluşursa semptomları giderme amacıyla oluşturulan bir protokoldür. Organa sınırlı, beklenen yaşam süresi 10 yıldan kısa olan ve prostat kanserinden ölme riski az olan hastalarda önerilir. Prostat kanserinin yavaş seyir gösteren bir hastalık olduğu ve hastanın ek hastalıkları nedeniyle mortalite riski ile benzer olması bu protokolün temel mantığını oluşturur. Mümkün olan en uzun süre beklemek ve gerektiğinde palyatif tedavi ile müdahale etmek amaçlanmıştır (63).

2.2.8.2 Aktif İzlem

Aktif izlem 10 yıldan uzun yaşam beklentisi olan lokalize prostat kanserli hastaları yakın gözleyip uygun zamanda küratif tedavi seçeneği sunmaktır. Böylelikle hasta tedavinin komplikasyonlarından en az etkilenmiş olur. ISUP skor 1, T1c/T2a, total PSA < 10 ng/ml, 2 korun altında tutulum, korun %50'den az tutulması aktif izlem kriterleridir. Bu hastalara 3-6 ayda bir PSA ve PRM kontrolü,

gerekliliğinde Mp-MRG ve 1-2 yılda bir biyopsi önerilir. Takiplerde gleason 4 veya 5 olması, tümör yükünün %50'den fazla olması ve kor sayısının artması küratif tedavi için bir endikasyon oluşturur (64).

	Aktif İzlem	Bekle-Gör
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
Takip	Önceden tanımlanmış program	Hastaya özgü
Değerlendirme	PRM, PSA, tekrar biyopsi, Mp-MRG	Tanımlı değil, semptomlara ve progresyona bağlı
Yaşam beklentisi	> 10 yıl	< 10 yıl
Amaç	Yaşam beklentisinden ödün vermeden tedaviye bağlı yan etkileri azaltmak	Tedaviye bağlı yan etkileri azaltmak
Yorum	Düşük riskli hastalar	Tüm evredeki hastalar

PRM: Parmakla rektal muayene PSA: Prostat spesifik antijen Mp-MRG: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tablo: 7 Avrupa Üroloji Derneği Rehberleri

2.2.8.3 Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi, prostatın kapsülü de dahil olmak üzere seminal veziküller ile birlikte çıkarılan ve vesiko-üretal anastomoz yapılan bir operasyondur. Amaç pelvik organları korurken tümörlü dokuyu komplet olarak eksize etmektir (65). Bu operasyonu açık, laparoskopik ve robotik olarak yapabilmek mümkündür. İlk olarak 1904 yılında Young tarafından açık perineal yöntem kullanılmıştır ancak bu yöntemle lenfadenektomi yapılamamıştır (66).

Açık retropubik radikal prostatektomi, kavernöz sinirler ve dorsal ven pleksusu anatomik olarak tarif edildikten sonra popüler hale gelmiştir (67). 1997'de laparoskopik transperitoneal radikal prostatektomi (68), 2002 yılında robot

yardımıyla radikal prostatektomi (69) yapılmıştır. Robotik cerrahi, ergonomi ve veziko-üretral anastomozun daha optimal yapılması nedeniyle radikal prostatektomide robota sahip olan merkezlerde öncelikli cerrahi yöntem olmuştur.

2.2.8.4 Radyoterapi

Lokalize PKa'da radyoterapi (RT) çok iyi bir kontrol ve sağkalım sağlamaktadır bu nedenle lokalize hastalıkta radikal prostatektomiye alternatif bir tedavi yöntemidir. Yeni RT teknikleri geliştikçe daha az bir alana daha yüksek doz radyasyon verilebilmektedir ve yan etki oranı azalmaktadır (64). Brakiterapi, proton tedavisi, radyofrekans ablasyonu, hormonoterapi, kriyoablasyon, yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HİFU) diğer tedavilerdir. Bu tedavilerden brakiterapi dışındakilerin tam etkinliği ispatlanmamış olup deneysel aşamadır (64).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ağustos 2021 – Ağustos 2022 tarihleri arasında, 05/08/2021 tarihli ve 11/2 karar numaralı etik kurul onayıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışmamıza daha önce prostat biyopsisi veya cerrahisi olmamış, PSA değerini düşürücü bir ilaç kullanmayan, üriner sistem enfeksiyonu geçirmeyen PSA değeri 4-20 ng/ml olan, Mp-MRG'de PIRADS 3 ve üzeri lezyonu olan hastalar dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta TRUS eşliğinde sistematik prostat biyopsisi yapıldı. İkinci grupta TRUS eşliğinde sistematik prostat biyopsisi yapıldıktan sonra Mp-MRG'de görülen lezyona hedefe yönelik olarak kognitif füzyon biyopsi yapıldı.

Kognitif füzyon biyopsi alınırken Mp-MRG'de görülen PIRADS lezyonlarından en yüksek dereceli olan odak baz alındı. Patoloji raporunda, sadece sistematik biyopsi yapılan hasta grubunda prostat kanseri yakalama oranı ve Mp-MRG'de saptanan PIRADS lezyonlarından alınan örneklerin sonuçları incelendi. Kognitif füzyon biyopsisi yapılan grupta PKa saptama oranı ve PIRADS lezyonlarının patolojik karşılığına ek olarak hedefe yönelik alınan biyopside tümör yakalama oranı incelendi.

Çalışmamızda hasta yaşı, PSA değeri, prostat hacmi, Mp-MRG'de görülen lezyon bölgesi, patoloji raporundaki tümör varlığı ve ISUP skoru karşılaştırıldı.

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, endorektal koil kullanılmadan 3 Tesla Philips marka MRG sistemi ile uygulandı. Biyopsi planlanan hastalardan kanama zamanı, hemogram ve idrar kültürü alındı. Hastalara prostat biyopsisi öncesi gerekli aydınlatılmış onam formları imzalatıldı. Biyopsiden 24 saat önce başlanmak üzere oral sefiksime 400 mg 1x1 profilaksisi verildi ve biyopsi sonrası 2 gün profilaksiye devam edildi. Prostat biyopsisi günü sabahından hastaya rektal lavman uygulandı. Biyopsi işlemi Mindray marka DC-7T model Ultrasonografi ile monoplanar prob yardımıyla yapıldı. İşlem öncesi proba lubrikan jel sürülerek ağrısız bir girişim yapıldı ve prostat-mesane arasına saat 5-7 hizasına 18 G Chiba iğnesi ile 10 ml Prilokain Hidroklorür verilerek lokal anestezi sağlandı.

Hastalara sol lateral dekübit pozisyonunda rektal yoldan girişim yapılarak biyopsi işlemi gerçekleştirildi.



Resim 1: Ultrasonografi cihazı ve biyopsi yapılan masa

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma (SS), medyan, aralık (min-maks) ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile ifade edildi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test ile değerlendirildi. Sistemik ve kognitif füzyon biyopsi yapılan grupların sürekli değişkenleri arasındaki farkın analizinde Independent t-test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05' den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $66,22 \pm 7,39$ yıl olan ve yaş aralığı 45 ile 83 yaş arasında değişen 81 hasta dahil edildi. Hastaların ortalanca PSA değeri 7 ng/mL (min-maks: 4,1-20) ng/ml ve ortalanca prostat hacmi 48 cc (18-180) cc hesaplandı. Hastaların genel özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 8. Hasta özellikleri

Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (min-maks)
Yaş (yıl)	66,22 $\pm$ 7,39	66(45-83)
PSA (ng/ml)	8,27 $\pm$ 3,65	7(4,1-20)
Prostat hacmi (cc)	54,96 $\pm$ 26,84	48(18-180)

Mp-MRG görüntüleme sonucunda 29 hastada (%35,8) PIRADS 3 lezyon, 36 hastada (%44,4) PIRADS 4 lezyon ve 16 hastada (%19,8) PIRADS 5 lezyon saptandı. Yapılan biyopsi sonucunda 43 hasta (%53,1) benign ve 38 hasta (%46,9) malign patoloji ile sonuçlandı. Malign patoloji ile sonuçlanan hastaların %52,6’ sı ISUP 1, %23,7’si ISUP 2, %13,2’si ISUP 3, %2,6’sı ISUP 4 ve %7,9’u ISUP 5 olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların Mp-MRG ve biyopsi sonuçlarına göre dağılımı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Mp-MRG ve biyopsi bulguları

Bulgular	n	%
PIRADS		
PIRADS 3	29	35,8
PIRADS 4	36	44,4
PIRADS 5	16	19,8
Patoloji		
Benign	43	53,1
Malign	38	46,9
ISUP 1	20	52,6
ISUP 2	9	23,7
ISUP 3	5	13,2
ISUP 4	1	2,6
ISUP 5	3	7,9

Tablo 10’da yapılan biyopsi türüne göre hasta özellikleri karşılaştırılmıştır. 39 hastaya (%48,1) sistematik ve 42 hastaya (%51,9) kognitif füzyon biyopsi yapıldı. Hastaların yaş ($p=0,493$), PSA ($p=0,508$) ve prostat hacmi ($p=0,959$) değerleri yapılan biyopsi türüne göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 10. Biyopsi tipine göre hasta özellikleri

Değişkenler	Sistematik (n=39)	Kognitif Füzyon (n=42)	p
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SS	66,82 $\pm$ 8,88	65,67 $\pm$ 5,71	0,493
PSA (ng/ml), medyan(IQR)	6,9(5,3-9,5)	7,3(5,4-11,8)	0,508
Prostat hacmi (cc), medyan(IQR)	49(35-68)	46,5(36-75)	0,959

Independent t-test, Mann-Whitney U test.

Yapılan biyopsi tipine göre hastaların patoloji bulguları Tablo 11’de verilmiştir. Sistematik biyopsi yapılan hastaların %41’inde ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastaların %52,4’ünde malign patoloji gözlemlendi. Biyopsi tipine göre patoloji bulgularının dağılımı açısından anlamlı farklılık belirlenmedi ($p=0,306$).

Tablo 11. Biyopsi tipine göre patoloji bulguları

Patoloji, n(%)	Sistematik (n=39)	Kognitif Füzyon (n=42)	p
Benign	23(59)	20(47,6)	0,306
Malign	16(41)	22(52,4)	

Pearson ki-kare test.

Tablo 12’de malign patoloji saptanan hastalarda biyopsi tipine göre ISUP sınıflarının dağılımı sunulmuştur. Sistematik biyopsi yapılan hastalarda ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda sırasıyla ISUP 1 (%75 ve %36,4), ISUP 2 (%18,83 ve %27,3), ISUP 3(%6,3 ve %18,2), ISUP 4 (%0 ve %4,5) ve ISUP 5 (%0 ve %13,6) olarak sınıflandırılan hastaların oranı farklı olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,160$) (Şekil 1).

Tablo 13’de malign patoloji saptanan hasta grubunda biyopsi tipine göre klinik olarak anlamlılık durumu değerlendirilmiştir. Sistematik biyopsi alınan hastaların %25’i ve kognitif füzyon biyopsi alınan hastaların %63,6’sı klinik olarak anlamlıydı.

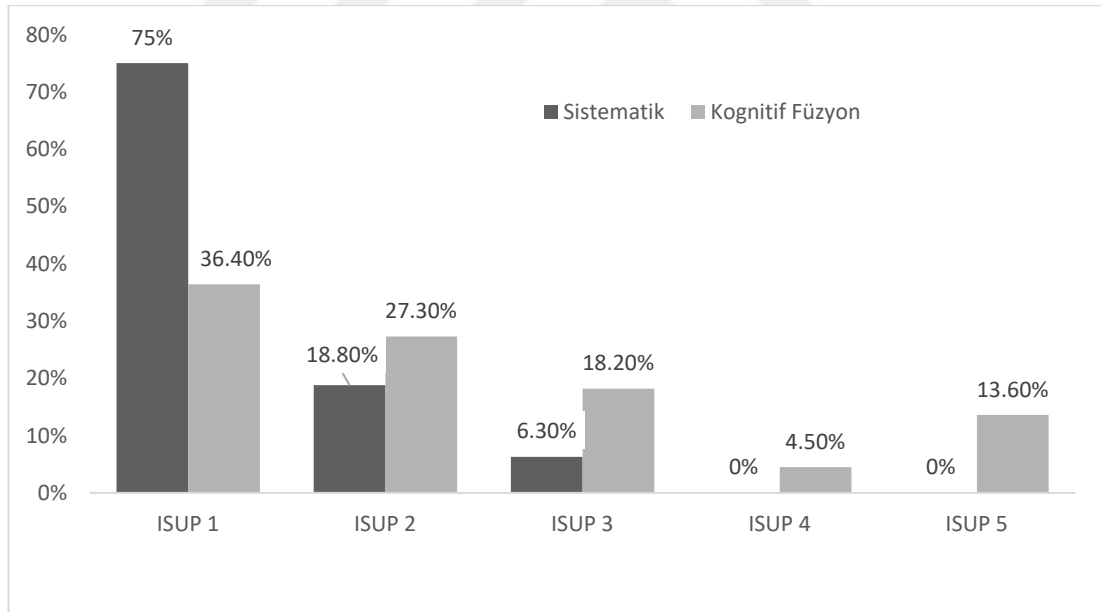
Kognitif füzyon biyopsi alınan hasta grubunda klinik olarak anlamlı kanser istatistiksel olarak daha sık gözlemlendi ($p=0,019$) (Şekil 2).

Tablo 12. Malign olan grupta biyopsi tipine göre ISUP dağılımı

ISUP, n(%)	Sistematik (n=16)	Kognitif Füzyon (n=22)	p
ISUP 1	12(75)	8(36,4)	0,160
ISUP 2	3(18,8)	6(27,3)	
ISUP 3	1(6,3)	4(18,2)	
ISUP 4	0(0)	1(4,5)	
ISUP 5	0(0)	3(13,6)	

Fisher's Exact test.

Şekil 1. Malign hastalarda biyopsi türüne göre ISUP sınıflarının dağılımı

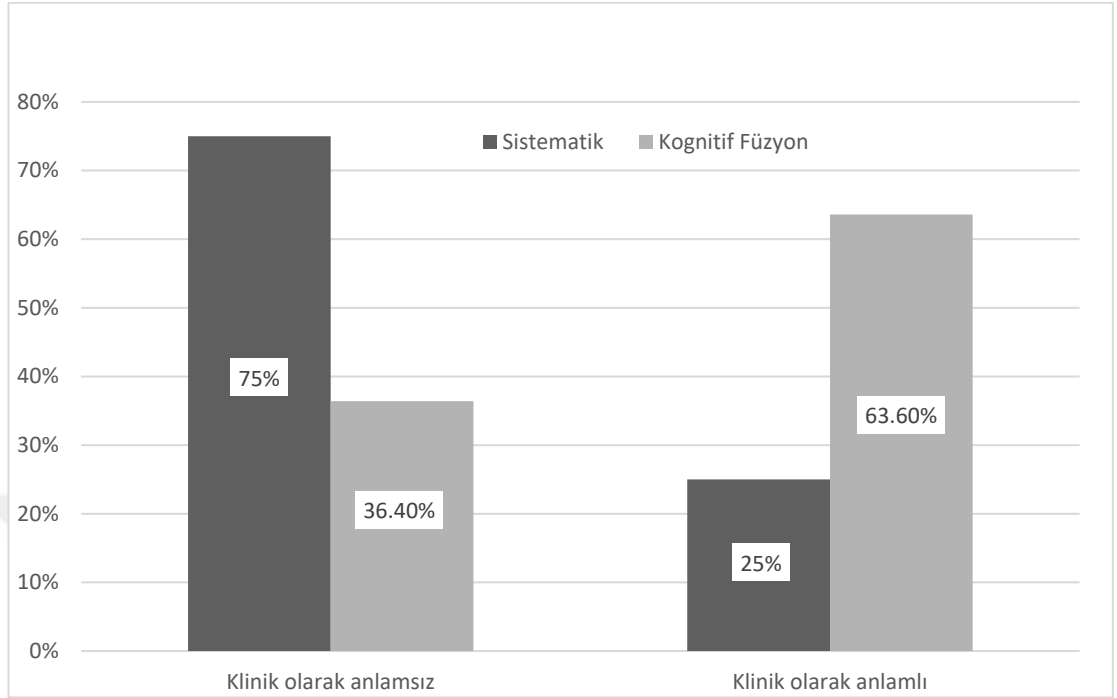


Tablo 13. Malign olan grupta biyopsi tipine göre klinik olarak anlamlılık durumu

Alt gruplar, n(%)	Sistematik (n=16)	Kognitif Füzyon (n=22)	p
Klinik olarak anlamsız	12(75)	8(36,4)	0,019
Klinik olarak anlamlı	4(25)	14(63,6)	

Pearson ki-kare test.

Şekil 2. Malign hastalarda biyopsi tipine göre klinik olarak anlamlılık dağılımı



Tablo 14’de yapılan biyopsi tipine göre hastaların Mp-MRG sonucundaki PIRADS sınıflamasına göre dağılımı verilmiştir. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda PIRADS 5 lezyonu olan hasta oranı daha yüksek gözlenmekle birlikte bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,309$). Benzer olarak benign ve malign hasta grubunda, kognitif füzyon biyopsi yapılan grupta PIRADS 5 lezyonu olan hasta oranı daha yüksek olup, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,645$ ve $p=0,748$).

Tablo 14. Biyopsi tipine göre Mp-MRG bulguları

Bulgular	Sistematik	Kognitif Füzyon	p
Tüm hastalar (n=81)			
PIRADS 3	16(41)	13(31)	0,309
PIRADS 4	18(46,2)	18(42,9)	
PIRADS 5	5(12,8)	11(26,2)	
Benign hastalar (n=43)			
PIRADS 3	12(52,2)	9(45)	0,645
PIRADS 4	9(39,1)	7(35)	
PIRADS 5	2(8,7)	4(20)	
Malign hastalar (n=38)			
PIRADS 3	4(25)	4(18,2)	0,748
PIRADS 4	9(56,3)	11(50)	
PIRADS 5	3(18,8)	7(31,8)	

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Sistematik ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda Mp-MRG bulgularına göre biyopsi sonuçlarının dağılımı Tablo 15’de incelenmiştir. Tüm hastalara bakıldığında, PIRADS 3 lezyon tariflenen hastalarda benign sonuçlanma oranı (%72,4) ve PIRADS 5 lezyon tariflenen hastalarda ISUP 4 (%6,3) ve ISUP 5 (%12,5) olma oranı daha yüksek izlenmiş olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,100$). Sistematik biyopsi yapılan hastalarda, PIRADS 3 lezyonu olan hastalarda benign patoloji oranının (%75) daha yüksek olduğu, fakat bu bulgunun anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,401$). Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda, PIRADS 3 lezyonu olan hastalarda benign patoloji oranı (%69,2) ve PIRADS 5 lezyon tariflenen hastalarda ISUP 4 (%9,1) ve ISUP 5 (%18,2) patoloji ile sonuçlanan hasta oranı daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,541$).

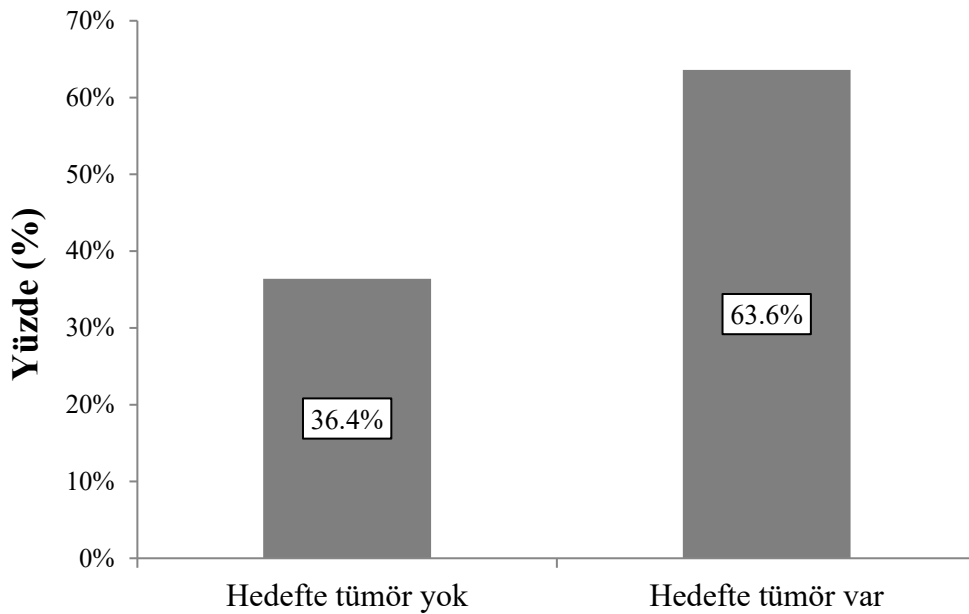
Tablo 15. Sistematik ve kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda Mp-MRG bulgularına göre biyopsi sonucu

Bulgular, (n%)	Benign	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP 4	ISUP 5	p
Tüm Hastalar (n=81)							
PIRADS 3	21(72,4)	6(20,7)	2(6,9)	0(0)	0(0)	0(0)	0,100
PIRADS 4	16(44,4)	10(27,8)	5(13,9)	4(11,1)	0(0)	1(2,8)	
PIRADS 5	6(37,5)	4(25)	2(12,5)	1(6,3)	1(6,3)	2(12,5)	
Sistematik (n=39)							
PIRADS 3	12(75)	4(25)	0(0)	0(0)	-	-	0,401
PIRADS 4	9(50)	6(33,3)	2(11,1)	1(5,6)	-	-	
PIRADS 5	2(40)	2(40)	1(20)	0(0)	-	-	
Kognitif Füzyon (n=42)							
PIRADS 3	9(69,2)	2(15,4)	2(15,4)	0(0)	0(0)	0(0)	0,541
PIRADS 4	7(38,9)	4(22,2)	3(16,7)	3(16,7)	0(0)	1(5,6)	
PIRADS 5	4(36,4)	2(18,2)	1(9,1)	1(9,1)	1(9,1)	2(18,2)	

Fisher's Exact test.

Kognitif füzyon biyopsi grubunda biyopsi sonucu malign çıkan hastaların %36,4'ünde (n=8) hedefte tümör bulunmazken, %63,6'sında (n=14) hedefte tümör saptandı (p=0,286).

Şekil 3. Kognitif füzyon biyopsi yapılan hastalarda hedefte tümör dağılımı



TARTIŞMA

Prostat, biyopsisinde sadece şüpheli lezyondan örnek almak yerine randomize olarak tamamı örneklenen vücudumuzdaki tek solid organdır. Prostat biyopsisi tarihte yapılmaya başlandığından günümüze kadar çok ilerleme kaydetmiştir. İlk yapılmaya başlandığı 1930 yıllarında parmak rehberliğinde transperineal yoldan biyopsi yapılmaktaydı ve ilk olarak 1937’de Astraldi tarafından TRUS eşliğinde biyopsi yapıldı (70). PSA’nın da kullanılmaya başlandığı 1980’ler ile birlikte TRUS eşliğinde sistematik biyopsi standart hale gelmiştir. 1989’da Hodge ve ark. ilk olarak TRUS eşliğinde sistematik sekstant (6 kadran) biyopsi alarak bunu yaygınlaştırmışlardır (71). Geçmişte sistematik sekstant prostat biyopsisi standart yaklaşım olmasına rağmen, 87 çalışmalık bir analizde 12 kadran alınan prostat biyopsisinin sekstant biyopsiye göre %31 daha fazla kanser yakaladığı görülmüştür. Ancak 18-24 kadran alınan biyopsiler anlamlı olarak daha fazla kanser saptamamıştır (72).

Son zamanlarda PKa için aşırı tanı ve tedavi tanımları ortaya atılmış olup bunu engellemek için klinik anlamlı prostat kanseri tanısı ortaya atılmıştır. Bu tanının net bir karşılığı olmamakla birlikte genel kabul edilen tanımlama ISUP 2 ve üzeri lezyonlardır (54). Sadece PSA değeri ve TRUS eşliğinde sistematik biyopsi çok sayıda klinik anlamsız PKa tanısı konulmasına neden olmuştur. Bu sebeple klinik anlamlı PKa saptama oranını arttırmak için Mp-MRG rehberliğinde hedefe yönelik biyopsiler gündeme gelmiştir. 3 çeşit hedefe yönelik biyopsi yöntemi mevcut olup bunlar: MRG-TRUS füzyon biyopsi, in-bore MRG füzyon biyopsi ve Mp-MRG eşliğinde kognitif füzyon biyopsidir.

Günümüz kılavuzlarının önerileri doğrultusunda daha önce prostat biyopsisi yapılmamış bir hastaya, biyopsi alınmadan önce Mp-MRG önerilmektedir. Böylelikle Mp-MRG’de bir lezyon görülmesi durumunda sistematikle birlikte hedefe yönelik biyopsi alınabilir. Daha önce bahsettiğimiz 3 çeşit biyopsi yöntemi ile hedefe yönelik biyopsi yapılabilir (MRG-TRUS füzyon biyopsi, in-bore MRG füzyon biyopsi ve Mp-MRG eşliğinde kognitif füzyon biyopsi). Bu yöntemlerin klinik anlamlı prostat kanseri saptamada birbirlerine açık bir üstünlüğü saptanmamıştır (73). Hedefe yönelik biyopsi uygulamalarından hem ulaşılabilirlik hem de pratik

olarak en kolay uygulanabilen yöntem Mp-MRG eşliğinde kognitif füzyon biyopsidir. Kognitif füzyon biyopsi, biyopsiyi yapan kişinin Mp-MRG’de görülen lezyonu üç boyutlu düşünerek, TRUS eşliğinde tahmini bölgelerden örnek alması ile yapılır.

Wegelin ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada tüm hedefe yönelik biyopsiler, TRUS eşliğinde sistematik biyopsiler ile karşılaştırılmıştır. Genel PKa yakalama oranları birbirlerine benzer çıkmış olup, klinik anlamlı PKa yakalama oranı hedefe yönelik biyopsilerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda sistematik biyopsi grubunda klinik anlamlı PKa yakalama oranı %25 olup, hedefe yönelik grupta %63,6 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,019$). Genel PKa oranı sistematik grubunda %41, kognitif füzyon grubunda %52,4 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.306$). Bu sonucumuzla mevcut literatürü desteklemekteyiz.

2018’de Veeru Kasivisvanathan ve arkadaşları tarafından 500 hastayla randomize olarak yapılan bir çalışmada MRG-TRUS füzyon biyopsi ile TRUS eşliğinde sistematik biyopsi karşılaştırılmıştır. MRG-TRUS füzyon biyopside %38, sistematik biyopside %26 klinik anlamlı PKa tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,005$). Bu çalışmada klinik anlamlı olmayan PKa saptama oranı sistematik biyopside %22, MRG-TRUS füzyon biyopside %9’dur. MRG-TRUS füzyon grubunda patoloji sonucunda benign çıkma oranı PIRADS 3-4-5 lezyonlar için sırasıyla %67, %31 ve %6 dır (75). Bu oranlar bizim çalışmamızın sonucuyla uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızdaki kognitif füzyon biyopsi grubundaki klinik anlamlı prostat kanseri oranı daha yüksektir (%63,6). Bunun nedeni kognitif füzyon biyopsi grubunda fazla oranda PIRADS 4-5 lezyon bulunması veya patolog yorumu olabilir. Aynı zamanda kognitif füzyon biyopsi grubunda benign çıkma oranı PIRADS 3-4-5 lezyonlar için sırasıyla %69,2, %38,8 ve %36,3’dür. Özellikle PIRADS 5 skoru için bu kadar fazla olmasının nedeni kognitif füzyon biyopsi yapılmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda MRG-TRUS füzyon biyopsi kullanılsaydı daha fazla klinik anlamlı kanser yakalama oranı sağlayabilirdik.

Olivier Rouvière ve arkadaşlarının prostat biyopsi naif 251 erkekte yaptığı bir araştırmada, biyopsi öncesinde tüm hastalara Mp-MRG yapılmıştır. PIRADS skoru 3 ve üzeri lezyon olanlarda bir cerrah Mp-MRG'e bakmadan TRUS eşliğinde sistematik biyopsi almıştır. Sonrasında başka bir cerrah Mp-MRG'e göre sadece hedefe yönelik biyopsi almıştır. PIRADS skoru 2 ve altında olan hastalara sistematik biyopsi alınmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında klinik anlamlı PKa çıkan hasta oranı %37 bulunmuştur. Bu hastaların %14'ü yalnızca sistematik, %20'si yalnızca hedefe yönelik, %62'si iki tekniğin kombinasyonu ile tanı almıştır. Sadece hedefe yönelik ve sistematik biyopsilerin birbirleri arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,38$). Ancak iki tekniğin kombinasyonu ile klinik anlamlı PKa tanısı koymayı güçlendirmiştir (76). Bizim çalışmamızdaki kognitif füzyon biyopsi grubunda, sistematik alınan biyopsilerde tümör olmayıp, hedefe yönelik alınan biyopsi odağında tümör olan hiçbir hasta yoktur. Kognitif füzyon biyopsi grubunda patolojisi malign çıkan hastaların %36,4'ünde hedef yönelik alınan biyopsi odağında tümör bulunmamaktadır. Bu hastalarda PKa tanısı sistematik alınan biyopsi ile konulmuştur. Klinik anlamlı PKa saptanan 14 hastadan sadece 2'sinde sistematik biyopside tümör saptanıp, hedefe yönelik alınan biyopsi odağında tümör saptanmamıştır. Diğer bir düşünceyle bu hastalarda sadece hedefe yönelik biyopsi yapıp sistematik biyopsi ile kombine edilmeseydi %36,4 oranında genel PKa, %14,2 oranında klinik anlamlı PKa kaçırılmış olacaktı. Bunun nedeninin Mp-MRG'yi değerlendiren radyolog ve işlemi yapan cerrahın deneyimine bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Kognitif füzyon biyopsi grubundaki sistematik alınan biyopsiler Mp-MRG'de görülen lezyondan alınmış olabilir ve bu sayede PKa tanısı konulmuş olabilir. Bu nedenle hedefe yönelik alınan biyopsilerin sistematik biyopsilerle kombine edilmesini öneriyoruz. Bizim çalışmamızın dezavantajı tek cerrahın hem sistematik hem hedefe yönelik biyopsi yapması olabilir. Çift cerrah olarak önce Mp-MRG'yi incelemeyen bir sistematik biyopsi ardından Mp-MRG'ye dayanarak sadece hedefe yönelik kognitif füzyon biyopsi ile daha ileri araştırmalar yapılabileceğini düşünmekteyiz.

M. Minhaj Siddiqui ve arkadaşları 1003 kişilik bir çalışmada MRG-TRUS füzyon ve TRUS eşliğinde sistematik biyopsiyi karşılaştırmıştır. Hedefe yönelik biyopsi, standart biyopsiye göre %30 daha fazla ISUP 3 ve üzeri kanser, %17 daha

az düşük riskli PKa tanısı koymuştur (77). Bu çalışma daha önce negatif biyopsisi olan hastaları da dahil etmiştir. Bu hastalar yüksek riskli kanser saptama oranını yükseltmiş olabilir. Bizim çalışmamıza dahil olanlar daha önce prostat biyopsisi yapılmamış hastalardır. Sistemik biyopsi grubunda ISUP 3 ve üzeri PKa saptanma oranı %6, hedefe yönelikte %36,3'dür.

Leonie Exterkate ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önce negatif biyopsisi olup PKa şüphesi devam eden hastalara Mp-MRG çekilmiş ve PIRADS 3 ve üzeri lezyon görülenlerden her üç tipte hedefe yönelik biyopsi (Kognitif, MRG-Füzyon, in-bored teknik) ve sistemik biyopsi alınmıştır. Mp-MRG'de lezyon görülmeyen tüm hastalara da TRUS eşliğinde sistemik biyopsi alınmıştır. Burada amaç tekrarlayan biyopsilerde sistemik biyopsi gerekliliğini sorgulamak, yalnızca hedefe yönelik biyopsi alınmasının uygunluğunu araştırmaktır. Sonuçta hem hedefe yönelik hem sistemik biyopsi yapılan 152 hastada sadece hedef biyopsi ile %47, sadece sistemik biyopsi ile %32 oranında PKa tanısı konuldu. Hedefe yönelik biyopsi, sistemik biyopsiye göre önemli oranda daha fazla klinik anlamlı PKa saptadı (%32'ye karşı %16, $p<0,001$). Sadece hedefe yönelik biyopsi yapıp sistemik biyopsi yapılmazsa yalnızca %1,3 klinik anlamlı PKa'yı kaçırdığı bulundu (78). Bizim çalışmamızda daha önce negatif biyopsi olanlar çalışmaya dahil edilmemiş olup sadece prostat biyopsi naif hastalar alınmıştır. Kognitif füzyon biyopsi grubunda hem sistemik hem de Mp-MRG'de görülen alandan kognitif füzyon biyopsi alınmıştır. Bu grupta 42 erkeğin 22'sinde (%52,4) PKa saptanmıştır. Bu hastalarında 14'ünde (%63,6) oranında klinik anlamlı PKa saptanmıştır. PKa saptanan hastaların da hedefe yönelik alınan biyopsi odaklarında %63,6'sında tümör gözlenmiş olup, %36,4'ünde tümör gözlenmemiştir. Hedefe yönelik alınan odaktaki tümör saptama oranı düşüklüğü Mp-MRG'i okuyan radyoloğun ve biyopsiyi yapan cerrahın tecrübesine bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Ahdoot ve arkadaşları, 2103 hastaya TRUS eşliğinde sistemik ve MRG-TRUS füzyon biyopsi yapmış olup, bunlardan radikal prostatektomi olan 404 hastanın cerrahi patoloji materyalleri ile biyopsi patolojilerini karşılaştırmıştır. Klinik anlamlı kanserler ISUP 3 ve üzeri kanserler olarak kabul edilmiştir. Füzyon biyopsi ve sistemik biyopsi karşılaştırıldığında, füzyon biyopsinin ISUP 1 kanserleri daha

az, ISUP 3 ve üzeri kanserleri daha fazla saptadığı görülmüştür. Kombine yerine sadece füzyon biyopsi yapıldığında ISUP 3 ve üzeri hastalardan %8,8'i kaçırılmıştır. Radikal prostatektomiye giden 404 hastanın 58'inin cerrahi patoloji evreleri ilk kombine biyopsi sonuçlarına göre daha yüksek bulunmuştur (79). Bizim çalışmamızdaki hastalardan bazıları radikal prostatektomi olmuş olsalar da bu karşılaştırma yapılmamıştır. Biz klinik anlamlı PKa'yı ISUP 2 ve üzeri almakla birlikte, ISUP 3 ve üzeri kanser yakalama oranı kognitif füzyon biyopsi grubunda %36,3, sistematik grubunda %6,2 bulunmuştur. Kognitif füzyon biyopsi grubunda ISUP 3 ve üzeri patoloji sonucu olan hastalarda sistematik biyopsi ve hedefe yönelik alınan biyopsi odağı sonuçlarımız uyumlu gelmiştir. Sadece hedefe yönelik biyopsi alınsaydı dahi hiçbir hasta kaçırılmazdı.

Schoots ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanaliz, Mp-MRG'de PIRADS 3 ve üzeri lezyonu olan hastalarda TRUS eşliğinde sistematik biyopsi ile MRG-TRUS füzyon biyopsisini karşılaştırmıştır. Her hastaya hem sistematik hem de MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmıştır. 16 çalışmadan 1926 hastanın dahil edildiği bu araştırmada klinik anlamlı PKa tanısı koymakta MRG-TRUS füzyon biyopsi sistematik biyopsiye üstün olmakla birlikte, genel PKa saptama oranında fark bulunmamıştır (80). Bizim çalışmamızda hasta sayısının azlığı çalışmamızın limitasyonlarından olmuştur.

Philippe Puech ve arkadaşları 95 hastalık bir araştırmasında MRG-TRUS füzyon biyopsi ve kognitif füzyon biyopsinin farkını karşılaştırmıştır. Her hastaya Mp-MRG yapılarak önce 12 kadran sistematik biyopsi alınmıştır. Sonrasında Mp-MRG'de görülen lezyondan 4 adet biyopsi alınmıştır (2 tanesi kognitif rehberliğinde, diğer 2 tanesi MRG-TRUS füzyon eşliğinde). Sistematik biyopside genel PKa oranı %59 hedefe yönelik biyopside %69 ($p=0,033$), klinik anlamlı PKa oranı sistematik biyopside %52 hedefe yönelik biyopside %67 olarak bulunmuştur($p=0,0011$). Yalnızca kognitif biyopsi ve MRG-TRUS füzyon biyopsileri karşılaştırıldığında sırasıyla %47 ve %53 oranında PKa saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,16$). Sonuç olarak sistematik biyopsiye hedefe yönelik biyopsi eklenmesi özellikle klinik anlamlı PKa olmak üzere PKa saptama oranını

arttırmaktadır. Hedefe yönelik biyopsilerin birbirlerine üstünlüğü saptanmamıştır (81).

Bu iki çalışmanın bizim çalışmamıza göre avantajı tüm hastalarda Mp-MRG hedefli biyopsi alınmış olmasıdır. Böylelikle her hastanın sistematik alınan biyopsi patolojileri ile hedefe yönelik alınan biyopsi patolojileri karşılaştırılabilmiştir. Biz bunu sadece kognitif füzyon biyopsi grubunda yaptık ancak tüm hastalara yapabiliydik. Philippe Puech ve arkadaşlarının çalışmasındaki diğer bir fark sadece kognitif füzyon biyopsi değil MRG-TRUS füzyon biyopsinin de araştırılmasıdır.

Şerif Mehralivand ve arkadaşları 339 hasta ile yaptıkları çalışmalarında tüm hastalara önce Mp-MRG yapılmış ve sonrasında MRG-TRUS füzyon biyopsi yapılmıştır. ISUP 2 ve üzeri klinik anlamlı PKa olarak tanımlanmıştır. PIRADS 1-2-3-4-5 lezyonlar için genel PKa yakalama oranı %25, %20,2, %24,8, %39,1 ve %86,9; klinik anlamlı PKa yakalama oranı %0, %9,6, %12, %22,1 ve %72,4 olarak bulunmuştur. Yüksek PIRADS skorlu lezyonların yüksek oranda PKa tanı koyduğunu saptamışlardır (82). Bizim çalışmamızda genel PKa saptama oranı PIRADS 3-4-5 lezyonları için tüm hastalarda %27,6, %55,6, %62,5; sistematik biyopsi grubunda %25, %50, %60; kognitif füzyon biyopsi grubunda %30,8, %61,1, %63,6 olarak saptanmıştır. Klinik önemli PKa (ISUP 2 ve üzeri) açısından bu oranlara bakıldığında PIRADS 3-4-5 lezyonlar için sırasıyla tüm hastalarda %6,9, %27,8, %37,6; sistematik biyopsi grubunda %0, %16,7, %20; kognitif füzyon biyopsi grubunda %15,4, %39, %45,5 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kognitif füzyon biyopside özellikle PIRADS 5 lezyonlarda klinik anlamlı PKa yakalama oranı bu çalışmaya oranla az bulunmuştur. Bunun nedeninin radyologların yorum farkları olabileceği gibi kognitif füzyon biyopsi ile MRG-TRUS füzyon biyopsinin lezyon hedefleme başarısının farkından da olabileceğini düşünüyoruz. Bu farkı azaltmak için deneyimli bir radyologun ve cerrahın beraber yürüttüğü bir çalışma daha değerli olacaktır.

Çalışmamızın gruplarında istatistiksel olarak fark saptanmamış olup dağılımlar homojendir. Bu sebeple kognitif füzyon biyopsisi ile TRUS eşliğinde sistematik biyopsiyi mevcut kliniğimizin uygunluğuna göre karşılaştırdığımızı düşünüyoruz. Ancak eksikliklerimiz mevcuttur. Hasta sayısının az olması, yapılan

Mp-MRG'leri farklı radyologların değerlendirmesi ve prostat biyopsilerinin farklı cerrahlar tarafından yapılmasının çalışmamızın limitasyonları olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda tüm hastaların Mp-MRG'de lezyonu bulunduğundan bütün hastalara yukarıda sayılan uygun koşullarda kognitif füzyon biyopsi yapılabilirdi. Böylelikle farklı PIRADS skorları olan, farklı PSA değerleri olan yani farklı oranlarda PKa ihtimali olan hastaları farklı gruplarda incelemeyerek istatistiksel hata payını düşürebilirdik. Böylelikle sadece hedefe yönelik alınan biyopsi ile aynı hastadaki sistematik biyopsiyi karşılaştırdık ve hata payını minimele indirebilirdik. Bunlar bizim çalışmamızın dezavantajıdır. İleri dönemde yapılacak çalışmalarda bu hususlara dikkat edilmesinin prostat biyopsisinin geleceği açısından daha yararlı olacağını düşünüyoruz.

SONUÇ

Biz bu çalışmamızda son yayınlarda öne çıkan Mp-MRG yardımcı hedefe yönelik biyopsilerden kullanımı en pratik olan kognitif füzyon biyopsiyi araştırdık. Klinik anlamlı PKA tanısı koymakta istatistiksel olarak kognitif füzyon biyopsisinin geleneksel sistematik biyopsiye üstün olduğunu gösterdik. Kognitif füzyon biyopsi, cerrahın üç boyutlu düşünme yeteneğine ve deneyimine bağlı olması nedeniyle diğer hedefe yönelik biyopsilere göre zorlayıcı olsa da MRG-TRUS Füzyon cihazının yaygın olmaması nedeniyle genel olarak kullanılabilecek değerli bir hedefe yönelik biyopsi yöntemidir.



KAYNAKLAR

- 1)Rawla, Prashanth. "Epidemiology of prostate cancer." World journal of oncology 10.2 (2019): 63.
- 2)Hoeks, Caroline MA, et al. "Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging." Radiology 261.1 (2011): 46-66.
- 3)Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. 4 ed, 2011
- 4)Smith & Tanagho's General Urology,18. Baskı,2014
- 5)Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA. Campbell Üroloji. (Ed) ÖY, ed.). Güneş Tıp Kitapevi; 2012.
- 6)Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. 2016;43(3):279-288.
doi:10.1016/j.ucl.2016.04.012
- 7)Petersen RO, Sesterhenn IA, Davis CJ. Lippincott Williams & Wilkins. 3 ed, 200
- 8) Rosai J, Ackerman LV. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9 ed, 2004
- 9) Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Cervical-type squamous metaplasia and myoepithelial cell differentiation in stromal tumor of the prostate. The American Journal of Surgical Pathology. 2011;35(11):1752-1754
- 10) Jemal A, Ma J, Siegel R, Fedewa S, Brawley O, Ward E. Prostate Cancer Incidence Rates 2 Years After the US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. JAMA Oncol. 2016;2(12):1657-1960)
- 11) Aydın S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. Turkish journal of urology.
- 12) Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(22):9575-9578. doi:10.7314/apjcp.2014.15.22.9575
- 13) Bell, K. J. L., Del Mar, C., Wright, G., Dickinson, J., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. International Journal of Cancer, 137(7), 1749–1757.

- 14) Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(1).
- 15) Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):595-605.
- 16) Vickers AJ, Ulmert D, Sjöberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsen A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj*. 2013;346
- 17) Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson IM. Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate specific antigen: implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. *The Journal of urology*. 2015;194(1):46-51.
- 18) Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2021.
- 19) Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early Detection of prostate cancer: AUA Guidelines. 2018.
- 20) Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones* 2016;48(3):228-238
- 21) Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *European Urology* 2017;71(1):46-52.
- 22) Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75(4):390-8.
- 23) Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Seminars in Oncology* 2017;44(1):47-56.
- 24) Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012;30(2):143-8.
- 25) Tan DS, Mok TS, Rebbeck TR. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(1):91-101.

- 26) Taştekin E, Sarıkaş N. Prostat Kanseri Patolojisi. *Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics*. 2014;7(4):23-34.
- 27) Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2011;40(3):565-75.
- 28) Merriell SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018;35(9):1285-1294. doi:10.1007/s12325-018-0766-1
- 29) Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology* 2016;40(2):244-52.
- 30) Srigley JR, Delahunt B, Samarasinghe H, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology*. 2019;51(5):463-473. doi:10.1016/j.pathol.2019.05.001
- 31) Shah RB, Zhou M. Recent advances in prostate cancer pathology: Gleason grading and beyond. *Pathol Int*. 2016;66(5):260-272. doi:10.1111/pin.12398
- 32) L. Boesen, "Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer," *Dan. Med. J.*, vol. 64, no. 2, pp. 1–25, 2017
- 33) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *The Journal of Urology* 1999;161(3):835-9
- 34) Ablin, R. J., Bronson, P., Soanes, W. A., & Witelsky, E. (1970). Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 104(6), 1329–1339
- 35) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology* 1994;151(5):1283-90

- 36) Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R., Fozard, J. L., & Walsh, P. C. (1992). Longitudinal evaluation of prostatespecific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 267(16), 2215–2220
- 37) Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., Guess, H. A., Girman, C. J., Panser, L. A., & Lieber, M. M. (1993). Serum prostate-specific antigen in a communitybased population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270(7), 860–864
- 38) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918
- 39) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998 ;279(19):1542-7
- 40) Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008;54(5):976-7; discussion 8-9
- 41) Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):398
- 42) Tok A, Mungan NA. Prostat Kanserinde Tanı, Muayene ve Evreleme. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2014;7(4):6-15.
- 43) Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU International* 2012;110(7):942-8
- 44) Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(1):207-22
- 45) Omer A, Lamb AD. Optimizing prostate biopsy techniques. *Curr Opin Urol*. 2019;29(6):578-586. doi:10.1097/MOU.0000000000000678
- 46) Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353-365. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.004

- 47) Hauth E, Hohmuth H, Cozub-Poetica C, Bernand S, Beer M, Jaeger H. Multiparametric MRI of the prostate with three functional techniques in patients with PSA elevation before initial TRUS-guided biopsy. *Br J Radiol.* 2015;88(1054):20150422. doi:10.1259/bjr.20150422
- 48) Yağcı AB. 1,5 Tesla ile Prostat MRG. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2017:383-392.
- 49) Kirkham APS, Emberton M, Allen C. How Good is MRI at Detecting and Characterising Cancer within the Prostate? *Eur Urol.* 2006;50(6):1163- 1175. doi:10.1016/j.eururo.2006.06.025
- 50) De Visschere PJJ, Briganti A, Fütterer JJ, et al. Role of multiparametric magnetic resonance imaging in early detection of prostate cancer. *Insights Imaging.* 2016;7(2):205-214. doi:10.1007/s13244-016-0466-9
- 51) Gençhellaç H, Yılmaz E. Prostat Görüntüleme. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2015:138-148.
- 52) J. O. Barentsz et al., “ESUR prostate MR guidelines 2012,” *Eur. Radiol.*, vol. 22, no. 4, pp. 746–757, 2012, doi: 10.1007/s00330-011-2377-y
- 53) Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *European urology.* 2015;67(6):1112-1121
- 54) European Association of Urology Guidelines March 2022
- 55) Erol C. Prostat Kanseri Görüntüleme Teknikleri. *Türkiye Klinikleri J Urology Özel Konular.* 2017;10(2):121-132
- 56) De Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *European Urology* 2016;70(2):233-45
- 57) Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a metaanalysis. *Clinical Radiology* 2008;63(4):387-95
- 58) Öbek C, Doğanca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yıldırım A et al. The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017;44(11):1806-1812.
- 59) Van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, Delprado W, Ting F, Nguyen Q et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU International* 2017;119(2):209-215

- 60) Shen, G., Deng, H., Hu, S., & Jia, Z. (2014). Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiology*, 43(11), 1503–1513
- 61) Briganti, A., Passoni, N., Ferrari, M., Capitanio, U., Suardi, N., Gallina, A., Da Pozzo, L. F., Picchio, M., Di Girolamo, V., Salonia, A., Gianolli, L., Messa, C., Rigatti, P., & Montorsi, F. (2010). When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *European Urology*, 57(4), 551–558.
- 62) Corfield, J., Perera, M., Bolton, D., & Lawrentschuk, N. (2018). (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World Journal of Urology*, 36(4), 519–527
- 63) Atar A, Tuğcu V. Lokalize Prostat Kanserinde, Aktif İzlem ve Bekle Gör, Cerrahi. *Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*. 2017;10(2):144-149.
- 64) Yaman Ö, Kadioğlu A, Taşçı Aİ. *Güncel Üroloji*. 2 ed, 2018
- 65) Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU international*. 2008;102(1):10-4
- 66) Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urologie*. 2012;43(4):228-30
- 67) Walsh, P. C., & Donker, P. J. (1982). Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *The Journal of Urology*, 128(3), 492–497
- 68) Schuessler, W. W., Schulam, P. G., Clayman, R. V, & Kavoussi, L. R. (1997). Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*, 50(6), 854–857
- 69) Binder, J., Jones, J., Bents, W., Wolfram, M., Bräutigam, R., Probst, M., Kramer, W., & Jonas, D. (2002). [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Der Urologe. Aug. A*, 41(2), 144–149
- 70) Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937;41-2
- 71) Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random Systematic Versus Directed Ultrasound Guided Transrectal Core Biopsies of the Prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-74. doi:10.1016/S0022-5347(17)38664-0)

- 72) Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-1612. doi:10.1016/S0022-5347(05)00957-2
- 73) Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*. 2019;75(4):582-590.
- 74) Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imagingtransrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017;71(4):517-531. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.041
- 75) Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993).
- 76) Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):100-109. doi:10.1016/S1470-2045(18)30569-2
- 77) Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015;313(4):390-397. doi:10.1001/jama.2014.17942
- 78) Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, et al. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate?. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(2):216-223. doi:10.1016/j.euo.2019.06.005
- 79) Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):917-928
- 80) Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MG. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;68(3):438-450. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.037
- 81) Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*. 2013;268(2):461-469. doi:10.1148/radiol.13121501

82) Mehralivand S, Bednarova S, Shih JH, et al. Prospective Evaluation of PI-RADS™ Version 2 Using the International Society of Urological Pathology Prostate Cancer Grade Group System. *J Urol.* 2017;198(3):583-590. doi:10.1016/j.juro.2017.03.131

