

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT REBİYOPSİSİNDE SATURASYON TEKNİĞİNİN
SONUÇLARI**

Dr. M. Asım ULUTÜRK

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr.Özkan POLAT**

Uzmanlık Tezi
ERZURUM – 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prostat Kanseri.....	7
2.2. Prostat Biyopsisinin Gelişim Süreci	21
2.3. Atipik Small Asiner Proliferasyon (ASAP)	25
2.4. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PİN).....	26
2.5. Saturasyon Biyopsileri ve Rebiyopsiler	27
3. MATERYAL VE METOD	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	51

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığının 07.12.2011 tarih ve 240 sayılı kararı ile ‘Prostat Rebiyopsisinde Saturasyon tekniğinin sonuçları’ adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. M. Asım ULUTÜRK tarafından çalışılması uygun görülmüş ve Etik Kurul onayına sunulmuştur. Etik Kurul 24.05.2012 tarih ve 84 sayılı oturum ve 9 nolu kararı ve Cerrahi Tıp Bölüm Kurulunun 07.12.2011 tarih ve 4 sayılı oturum 26 no’lu kararı ile tez çalışması olarak uygun olduğuna karar verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Araştırma görevliliğim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen eğitime büyük katkıda bulunan, tezimin hazırlanmasında her basamakta yardımcı olan, bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Özkan POLAT'a, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Tefvik ZİYPAK'a minnettar olduğumu söyler, teşekkür ederim. Anabilimdalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Güray OKYAR'a ve sayın hocalarım Prof. Dr. Azam DEMİREL'e, Prof. Dr. İsa ÖZBEY'e, Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a, Doç. Dr. Turgut YAPANOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Şenol ADANUR'a teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım ve servis hemşirelerimize, personellerimize ve ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Benim bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan annem ve babama teşekkür ederim.

Bu zor mesleği yaparken, desteğini ve sevgisini bir an bile benden esirgemeyen eşim Hatice ULUTÜRK'e teşekkür ederim.

Dr. M. Asım ULUTÜRK

ÖZET

“Prostat Rebiyopsisinde Saturasyon Tekniğinin Sonuçları”

H-PIN prostatik adenokarsinom prekürsörüdür ve prostat iğne biyopsilerinde görülme sıklığı %0.8-%20 arasında değişir. ASAP ise patoloğun kanser kuşkusunu ifade eder ve iğne biyopsisi patoloji raporlarında görülme sıklığı ortalama %5'tir. Prostat biyopsislerinde patoloji sonuçları PİN ve/veya ASAP olan hastalara rebiyopsi yapmak gerekmektedir.

Yaptığımız çalışmaya, prostat biyopsi patoloji sonucu ASAP ve/veya PİN olan 79 hasta dahil edildi. Randomize olarak bir gruba 14 kor rebiyopsi (Grup I), diğer gruba 24 kor saturasyon rebiyopsi (Grup II) protokolü uygulandı. Olguların yaş ortalaması 67.3±8.5 yıl, PSA ortalaması 12.32±16 ng/ml, TRUS ortalaması 61.3±29.15 cm³ idi. Yaş, PSA ve TRUS'un gruplara göre dağılımı homojendi. Çalışmamızdaki hastaların tamamına kombinasyon anestezisi yapıldı. Her iki grup, kanser saptama oranları, VAS (ağrı) skorları ve komplikasyon oranları açısından karşılaştırıldı. Grup I'de toplam 34 hasta mevcuttu ve rebiyopside, 9 hastada prostat Ca (%26.5), 6 hastada ASAP (%17.6) ve 19 hastada benign (%55.9) biyopsi sonucu saptandı. Grup II de toplam 45 hasta mevcuttu ve yapılan saturasyon (24 kor) rebiyopside, 9 ASAP (%20), 1 PİN (%2.2), 5 Prostat Ca (%11.1), 30 benign (%66.7) sonuç elde edildi. Kanser saptama oranı bakımından çalışmamızda standart grup ve saturasyon grubu arasında fark yoktu. VAS skorları ve komplikasyon oranları iki grupta benzerdi.

Saturasyon biyopsisi güvenli ve biyopsi ilişkili morbiditeyi artırmayan bir yöntemdir. Sekstant başlangıç biyopsi sonrası rebiyopside kanser saptama oranı ve son prostatektomi patolojisi ile iğne biyopsisi arasındaki uyumsuzluk oranlarını azaltması yönüyle standart yaklaşımdan üstün olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Ancak çalışmamızdan elde edilen sonuçlar kanser saptama oranı bakımından saturasyon rebiyopsisinin standart yaklaşımdan farklı olmadığını yönündedir. Ulaştığımız bu sonucun çalışmamızdaki başlangıç biyopsi şemasının yapılan diğer çalışmalardan daha geniş olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak “geniş başlangıç biyopsi sonrası saturasyon rebiyopsi standart yaklaşımdan daha iyi sonuçlara sahip değildir” diyebilmek için daha geniş hasta serili ve karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Prostat, ASAP, PİN, Rebiyopsi, Saturasyon biyopsisi

ABSTRACT

“Results of saturation technique at prostate rebiopsy”

H-PIN is a prostatic adenocarcinoma precursor and its incidence in prostate needle biopsies changes between 8%-20%. ASAP points out cancer doubt of pathologist and its incidence in needle biopsy is an average of 5% in pathology reports.

In this study, we included 79 patients who had ASAP and/or PIN biopsy results in their pathology reports. We applied randomly 14 core rebiopsy to Group I and 24 core saturation rebiopsy to Group II.

Average age of cases, average PSA values and average TRUS values were; 67.3 ± 8.5 year, 12.3 ± 16 ng/ml and 61.3 ± 29.15 cm³ respectively. The distribution of these parameters between among groups was homogeny. The anesthetic administration was the combined PNB and IRLA in all cases.

Both groups were compared with regards to cancer determination rates, Visual Analog Scale (VAS) scores and complication rates. There were 34 patients in group I and rates of prostate CA, ASAP and benign biopsies were; 9/34(%26.5), 6/34(%17.6), 19/34(%55.6) respectively. There were 45 patients in group II. Rates of prostate Ca, ASAP, PIN and benign biopsies were; 5/45 (%11.1), 9/45 (%20), 1/45(%2.2), 30/45(%66.7) respectively. There was no difference in cancer determining rate between the standard and the saturation groups. VAS scores and complication rates were similar in both groups.

Saturation biopsy is a safe procedure which doesn't increase biopsy related morbidity. There are studies show that saturation biopsy is much better to standard method with regard to cancer determination rate in rebiopsy after sextant initial biopsy and decreasing the mismatch ratios between pathology of prostatectomy specimen and needle biopsy. The results obtained from our study show that there is no difference between saturation biopsy and standard approach in prostate cancer determining rate. We think that this result is related to our larger initial biopsy scheme contrary to previous studies. There is needed large series of patients and comparative studies to say that 'saturation rebiopsy after expanded initial biopsies doesn't have better results than the standard methods'.

Keywords: Prostate, ASAP, PIN, Rebiopsy, Saturation biopsy

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Prostat kanserlerinin patolojik sınıflaması.....	10
Tablo 2. Serum PSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları.....	13
Tablo 3. Prostat kanserinin TNM sistemine göre evrelendirilmesi.....	19
Tablo 4. Viyana nomogramı	23
Tablo 5. Rebiyopsilerde çeşitli risk faktörlerine göre kanser çıkma olasılıkları.....	25
Tablo 6. Rebiyopsileri saturasyon biyopsisi olarak uygulanan olguları içeren çalışmaların karşılaştırılması	29
Tablo7. Saturasyon biyopsisi ile ilgili çalışmalar ve komplikasyon oranları	32
Tablo 8. Grupların Yaş, PSA, TRUS dağılımları.....	36
Tablo 9. Grup I (14-14) Rebiyopsi patoloji sonucu.....	38
Tablo 10. Grup I (14-14) İlk ve rebiyopsi VAS skorları	39
Tablo 11. Grup II (14-24) İlk ve rebiyopsi VAS skorları.....	40
Tablo 12. İki grubun rebiyopsi VAS skorlarının karşılaştırılması	40
Tablo 13. Grup II (14-24) saturasyon rebiyopsi sonuçları.....	41
Tablo 14. İki grubun rebiyopsi komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 15. Her iki grubun rebiyopsi patolojilerinin karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü.....	4
Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi.....	5
Şekil 3. Klasik sekstant ve ikili sekstant biyopsi.....	16
Şekil 4. Gleason dereceleme sistemi	17
Şekil 5. Primer tümörün evrelere göre şematik görünümü	18
Şekil 6. Presti'nin 10 kor biyopsi tekniği.....	24
Şekil 7. 2 Set sekstant biyopsi	24
Şekil 8. 24 odaklı prostat satürasyon biyopsisi şeması postero-anterior plan	28
Şekil 9. 36 odaklı satürasyon biyopsisi, şeması anteroposterior plan.....	28
Şekil 10. Kliniğimizde aldığımız 14 kor biyopsi şeması	33
Şekil 11. Kliniğimizde uyguladığımız 24 kor saturasyon biyopsi şeması	34
Şekil 12. Gruplardaki hastaların yaş dağılımı	36
Şekil 13. Gruplardaki hastaların TRUS larının dağılımı.....	37
Şekil 14. Gruplardaki hastaların PSA'larının dağılımı	37
Şekil 15. Her iki grubun ilk biyopsi patoloji sonuçları.....	38
Şekil 16. Her iki grubun rebiyopsi VAS skorlarının karşılaştırılması	39
Şekil 17. Her iki grubun ilk biyopsi komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	42
Şekil 18. Her iki grubun rebiyopsilerinin komplikasyonlarının karşılaştırılması.....	42
Şekil 19. Her iki grubun patolojik kadran sayılarının karşılaştırılması	44

KISALTMALAR DİZİNİ

PRM	: Parmakla rektal muayene
DHT	: Dihidrotestesteron
PSA	: Prostat spesifik antijen
ASAP	: Atipik small asiner proliferasyon
PİN	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
PCa	: Prostat kanseri
TUR-P	: Transürektal prostat rezeksiyonu
VAS	: Visüel analog skala
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EPCD	: Avrupa prostat kanseri derneği
PNB	: Periprostatik sinir bloğu
İRLA	: İntrarektal lokal anestezi
Ng/ml	: nanogram/mililitre
PSAD	: PSA dansitesi
IUAC	: İnternational Union Against Cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serum prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve parmakla rektal muayenede prostat kanseri şüphesi olması, prostat biyopsisi yapılmasını gerektirmektedir. PSA için rutin kullanılan üst değer 4 ng/ ml'dir. Çalışmalarda prostat kanserli hastaların yaklaşık %75`inde PSA`nın 4 ng/ml`nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (1). Ancak PSA değer 4 ng/ml`in altında prostat kanseri saptama oranlarının azımsanmayacak düzeydedir. İdeal PSA cut-off değer 4 ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Catalona ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada PSA değer 2,6 ile 4 arasında olan hastalarda kanser saptama oranlarını %22 olarak bildirmişlerdir (2). İdeal bir biyomarkerin ve ideal cut-off değerlerinin olmaması negatif biyopsi sonucuna rağmen azımsanmayacak oranlarda kanser şüphesinin devam etmesine neden olmaktadır. PIN `duktus ve asinüslerde atipik hücrelerin premalign proliferasyonu` olarak tanımlanmaktadır. Prostat biyopsilerinin %5-7`sinde H-PIN rapor edilmektedir. Bunlarda daha sonra kanser bulunma riski %19-30 arasındadır. ASAP `atipik epitel hücrelerinin oluşturduğu küçük asiner yapılardan meydana gelen fokal odaklar` tanımlaması ile, aslında patoloğun tanı için yeterli veriye sahip olmadığı ve kanser açısından kararsız kaldığı bir durumdur ve tekrar biyopside kanser bulma oranı %19-38`dir (3, 4). İlk tanının ASAP ve/veya PIN olması durumunda rebiyopside yüksek kanser saptama oranları bu hastalarda rebiyopsiyi mutlak gerekli kılmaktadır. Transizyonel zon örnekleme tekrar biyopsilerin protokolünde yer almalı, ayrıca apiko-dorsal bölge de örnekleme dahil edilmelidir. İlk biyopsi sonrasında saturasyon biyopsilerinin kullanılması, artık daha sık olarak gündeme gelmektedir. Bu gerekçelerle kliniğimizde ilk biyopsi tanısı ASAP ve/veya PIN olan hastalara yapılan rebiyopsi işlemlerinde Ekim 2011 tarihinden sonra transizyonel zonuda içeren 24 kadranlık saturasyon biyopsileri yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmadaki amacımız 24 kadran rebiyopsi yapılan ve 14 kadran rebiyopsi yapılan hasta gruplarını, kanser saptama oranı, ağrı skorları, komplikasyon oranları açısından karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Embriyoloji

Prostat mezonefrik kanal girişinin altında ve üstünde bulunan üretral epitelyum tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanırlar. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve bu gelişim doğuma kadar sürer. Beş grup epitelyum tomurcuğundan beş farklı lob gelişmeye başlar. Bu loblar daha sonra aralarında bir septum olmaksızın birleşirler. Lobların tübülleri iç içe girmez, yalnızca yan yana dururlar. Anterior lobun tübülleri diğer loblarınkıyla aynı anda gelişmeye başlar ve erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermelerine karşın, yavaş yavaş küçülerek dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri görünemez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görünürler. Posterior lob daha az sayıda, buna karşın yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan medyan ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilebilen posterior yüzeyini oluştururlar. Prostat fetal hayatın yaklaşık üçüncü ayında proksimal üretradan kaynaklanan uzanımlardan oluşur. İlk önce endodermal orjinli dış gland dokusu daha sonra üretranın dorsal bölümünden epitelyal orijinli iç gland dokusu meydana gelir. Doğumda çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Doğumdan 6–7 hafta sonrasına kadar glandda fetal dolaşımında bulunan östrojenlere bağlı olarak belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelyumda squamöz metaplazi oluşur. Bu süre sonunda puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir.

Pubertede gland boyutları altı ay kadar kısa bir sürede yaklaşık iki kat artar. Bu hızlı doku artışının nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır.

Anatomi

Kraniokaudal boyutu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol boyutu yaklaşık 3 cm olan prostat mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir (5).

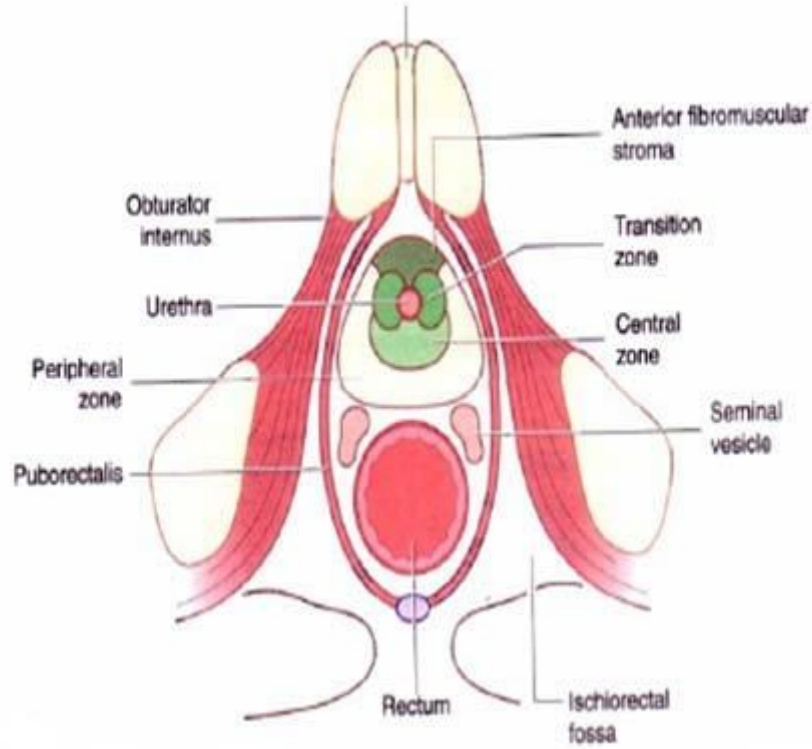
Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfiz pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır (6). Ters koni biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisindedir. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve denonviller fasyası ile ayrılır (7). Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfisis pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. Inferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Denonviller fasyası önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (5).

Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller prostatın süperoposterior komşuluğunda mesane ve rektum arasında yer alan bir çift yapıdır. Epididimislerin devamı olan vas deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek birlikte ejakulator kanalları oluştururlar. Ejakulator kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (6).

Zonal Anatom

İlk olarak 1968'de McNeal' in daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal

anatomi kavramı gelişmiştir (Şekil 1). Bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferal zon, santral zon, transisyonel zon, anterior fibromüsküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır (8, 9).



Şekil 1. Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

1) Periferal zon; Prostat glandüler dokusunun yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferal zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar. Apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferal zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu ve hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Periferal zon prostat kanserinin en sık kaynaklandığı zondur. Periferal zon santral zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferal zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir.

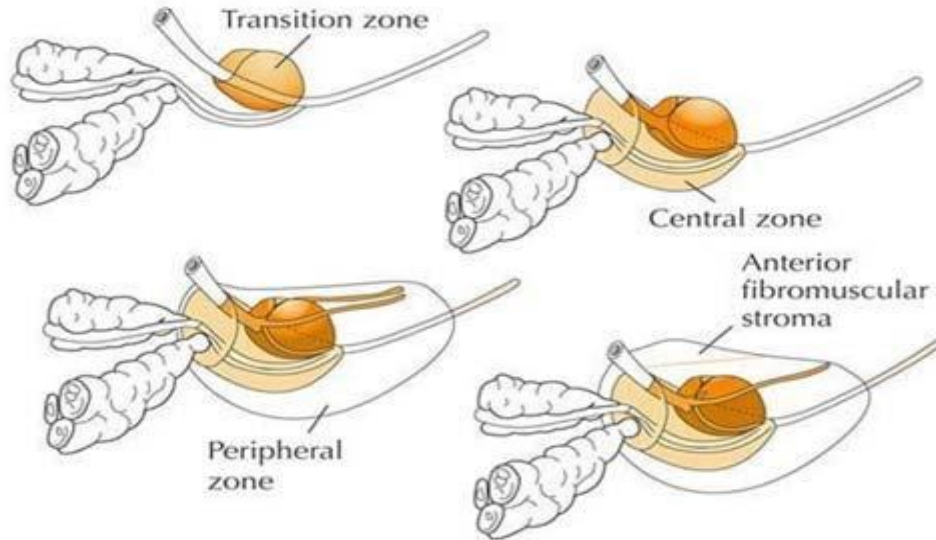
2) Transizyonel zon; Küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandlerden oluşur. Benign prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı zon olmakla birlikte prostat kanserinin %10'u bu zondan kaynaklanmaktadır.

Transizyonel zon, komşuluğundaki periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır.

3) Anterior fibromüsküler stroma; Genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur.

4) Preprostatik sfinkter; Verumontanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (7, 9, 10).

5) Santral zon; Glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %10'u santral zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır (11, 12).



Şekil 2. Prostatın zonal anatomisi

Vasküler Yapı

Arteriyel Kanlanma: Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üretere ve vesiküloseminalislere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda

prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudenda interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (11).

Venöz Drenaj: Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleks) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni symphysis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (7, 9).

Lenfatik Drenaj: Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostattan çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presiyatik lenf nodlarına dökülürler (7, 9).

Nörovasküler Demet: Kavernoöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernoöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır.

Histoloji

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde epitelden lümeneye doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

1. Prostatik sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. Prostatik asit fosfataz ve prostat spesifik antijenin sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinilerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar.

2. Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler.

3. Transizyonel epitel: Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur

4. Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur.

Fizyoloji

Prostat ejakulatın % 30'unu oluşturan içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemektedir. Ancak, sitratın ozmotik dengenin sağlanmasında, çinkonun immünitede bakteriyostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmektir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

2.1. Prostat Kanseri

İnsidans ve Epidemiyoloji

Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (13, 14, 15).

Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir. 2008 yılında ABD’de 186.320 yeni prostat kanser vakası ve 28.660 hastanın da prostat kanserinden ölmesi beklenmektedir (14).

Prostat kanseri, erkeklerdeki tüm kanserlerin %9.7’sini oluşturmaktadır.

ABD’de yapılan araştırmalarda Afrikalı Amerikan erkeklerinde prostat kanseri insidansının, beyazlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Asya kökenli Amerikan erkeklerinde ise sıklık en azdır Mortalite oranı da coğrafi farklılıklar gösterir, prostat kanserine bağlı mortalite en sık İskandinav ülkelerinde görülür (16).

Prostat kanseri Amerika’da kansere bağlı ölümlerde 75 yaş üst grupta akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (17).

Türkiye’de ise insidansı 6.sırada yer alırken kansere bağlı mortalite nedenleri arasında 3.sırayı almaktadır (18).

Prostat kanseri birçok vakada klinik belirti vermeden bulunabilir. Otopsi serilerinde 20 yaşındaki erkeklerin yaklaşık %20’sinde, 50 yaşında %30’unda, 80 yaşındaki erkeklerin ise %70’inde prostat kanser odaklarına rastlanmaktadır (19).

Etyoloji

Prostat kanserinin kesin nedeni bilinmemektedir, ancak epidemiyolojik araştırmalar hastalığın gelişmesinde rol oynayabilen çeşitli faktörlerin olduğunu göstermiştir. Bu faktörler adolesan çağda başlayıp tüm yaşam boyu devam eder. Bu faktörler;

Genetik faktörler: Çeşitli çalışmalar prostat kanserli hastaların akrabalarında yine prostat kanseri insidansının yüksek olduğunu göstermiştir. Amerika’daki zenciler dünyada en yüksek prostat kanseri insidansına sahiptirler. Hastalık Afrikalı zencilerde daha az sıklıkta görüldüğü için bu yüksek insidans tümüyle genetik temele dayandırılmaz. Amerikalı beyazlarda prostat kanseri insidansı zencilerin yarısı kadardır. Klinik olarak prostat kanseri insidansındaki ırksal ve ulusal farklılığa karşın, birçok otopsi çalışmalarında bulunan insidental prostat kanseri prevalansında tüm ırk ve uluslarda benzerlik saptanmıştır.

Hormonal faktörler: Bazı prostat kanserlerinin androjene bağımlı olması, östrojen ve androjenlerin kronik alınımı ve sklerotik prostat atrofisi ile prostat kanserinin sıklıkla birlikte bulunması gibi bazı gözlemler hormonal faktörlerin prostat kanserinde etiyolojik olarak önemli olduğunu göstermiştir. Prostat kanserinin 50 yaş üzerinde görülmesi endokrin sistemde yaşlılıkla meydana gelen değişiklikler ile ilgilidir. Yaşlılıkta serum testosteron seviyesi düşer ve androjen/östrojen oranı östrojen lehine değişir.

Diyet: Hayvansal yağların yüksek olduğu batılı diyet uygulayan kişilerde prostat kanseri mortalitesi daha yüksek bulunmuştur. Yeşil ve sarı bitkilerin (A ve C vitamini içeriği nedeniyle) bu hastalıkta koruyucu etkilerin olduğu düşünülmektedir. Yüksek yağ içeren diyetin, kolesterol ve steroid metabolizmasını değiştirdiği düşünülmektedir

Çevre Faktörleri: Otomobil egzost dumanı, kadmiyum, gübre, lastik, boya ve gemi yapım endüstrisinde ve yayıncılıkta kullanılan çeşitli kimyasal karsinojenler ve promatörleri etiyolojik faktör olarak gösteren epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır.

Patoloji

Prostat bezinde ortaya çıkabilecek malign tümörlerin patolojik sınıflaması tablo 1'de gösterilmiştir. Prostat kanserlerinin %95'ini prostatik asiner hücrelerde gelişen adenokarsinom oluşturur. Geriye kalanların ise %90'ından fazlası değişici epitel hücreli kanserlerdir. Prostat adenokarsinomlarının değerlendirilmesinde önerilen çok sayıda sistem mevcuttur. Ancak TNM ve Gleason sistemi giderek tüm dünyada daha fazla oranda kabul görmektedir (20).

Tablo 1. Prostat kanserlerinin patolojik sınıflaması

I- EPİTELYAL
A. Adenokarsinom
Saf duktal
Müsinöz
B. Değişici Epitel Hücreli Karsinom
İntraduktal Değişici Epitel Hücreli Karsinom
İnvaziv Değişici Epitel Hücreli Karsinom
Skvamöz Hücreli Karsinom
C. Nöroendokrin
Nöroendokrin Peptid İçeren Adenokarsinom
Karsinoid Tümör
Küçük Hücreli Karsinom

II- STROMAL TÜMÖRLER
A. Rhabdomyosarkom
B. Leiomyosarkom

III- SEKONDER TÜMÖRLER
A. Lenfoma
B. Mesane Değişici Epitel Hücreli Karsinomu İnvazyonu
C. Kolon Adenokarsinomu İnvazyonu
D. Metastaz

Tanı yöntemleri

Prostat kanserinin tanısında kullanılan en önemli tanı araçları, serum PSA ölçümü, parmakla rektal muayene ve transrektal ultrasonografidir. Prostat kanseri tanısı, PRM de saptanan anormallikler veya yüksek serum PSA düzeyleri sebebi ile yapılan prostat biyopsisi ile konulur.

1- Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Bilinen en eski tanı yöntemidir. Erken tanıda ve tarama testi olarak kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. PRM ile çoğu kez lokalize olarak tanımlanan vakaların, cerrahi sonrasında %50'sinde daha yüksek evreli tümörlerin olduğu izlenmiştir (21).

Jewetz ve arkadaşları PRM'de saptanan şüpheli lezyonların %50'sinde biyopside prostat kanseri saptandığını bildirmiştir (22).

Günümüzde PRM' nin prostat kanseri için pozitif prediktif değerinin %21-%53 oranında olduğu bilinmektedir. Bu yüksek oranlar nedeniyle PRM'de şüpheli lezyonu bulunan tüm hastalara serum PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi önerilmektedir.

2- Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen, temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen bir glikoproteindir (23). PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir (24).

PSA kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır (25). PSA kallikrein ailesinin bir üyesi olup kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır (26). PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir, ve bu nedenle PSA'nın fertilizasyonda bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (27).

PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır: (1) Serbest form (fPSA), (2) Alfa-2-makroglobulin'e bağlı (A2M-PSA), ve (3) alfa-1-antikimotripsin'e bağlı (ACT-PSA). Serbest PSA ile ACT-PSA'nın enzimatik olarak

inaktif olduğu düşünölmektedir. Serbest PSA ve ACT-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Fakat A2M-PSA immün-reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz, ancak yüksek PSA düzeyleri söz konusu ise immuno-blotting ile tespit edilmesi mümkündür. Dolayısıyla erişkin erkek serumunda ölçölen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan, %5-30'u ise serbest PSA'dan ibarettir.

Prostat kanseri tanısında PSA

PSA'nın prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez 1981 yılında Kuriyama ve arkadaşları ortaya koymuştur (28). Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin 4 ng/ml alınması durumunda testin en optimal duyarlılığa ve özgüllüğe yaklaştığı gösterilmiştir (29).

Eşik değer 4 ng/ml olarak kabul edildiğinde PSA'nın duyarlılığı %72-%90 arasında değişir (30,31). Fakat PSA'nın özgüllüğu yeterince yüksek değerdir.

Bunun sebebi, prostat kanseri ile ilişkisiz bazı faktörlerin serum PSA seviyesini etkileyebiliyor olmasıdır.

Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler

Serum PSA prostat kanserinden başka, çeşitli faktörlerden, ürolojik girişimlerden, kanser dışı prostat hastalıklarından ve bazı farmakolojik tedavilerden etkilenebilmektedir. Ejakölasyonun serum PSA seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir, bu artış toplam, serbest ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkiler (32, 33).

Akut prostatit, subakut prostatit ve üriner retansiyonun da serum PSA seviyesini etkilediği bilinmektedir (32, 34). Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz (35).

Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır (36, 37).

PSA'nın güvenilirliğini artırma amaçlı yöntemler

Normal serum PSA değerinde üst sınır genel olarak 4 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların yaklaşık %20 kadarında serum PSA düzeyi 4 ng/ml'den düşüktür (38).

Serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan erkelerden alınan biyopsilerde kanser tespit etme oranının yaklaşık sadece %25 olması da PSA'nın özgüllüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. Bu nedenle, özellikle “gri bölge” olarak adlandırılan 4-10 ng/ml aralığında, PSA testinin güvenilirliğini desteklemek için yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

1-Yaşa özgü PSA: PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” ileri sürülmüştür. Beyaz ırkta PSA aralığı 0-4 ng/ml olarak alınırsa genç erkek popülasyonunun sadece %1'i, yaşlı erkeklerin ise %15' i normal sınırların üzerinde değerlendirilir. Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde, genç erkeklerin %3'ü, yaşlıların ise sadece %9'u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. (Tablo 2).

Tablo 2. Serum PSA düzeyleri için yaşa özgü referans aralıkları (ng/ml) (39, 40)

Yaş Aralığı (yıl)	Asyalı	Afrika Kökenli	Amerikalı Beyaz
40-49	0-2	0-2	0-2.5
50-59	0-3	0-3	0-3.5
60-69	0-4	0-4.5	0-4.5
70-79	0-5	0-5.5	0-6.5

2-PSA Dansitesi: PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi ile kanser yakalama oranı yaklaşık %25-30'dur. Geri kalan hastalarda PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH'a bağlı prostat hacmindeki artıştır (41, 42).

Bu nedenle, serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan Benson ve arkadaşları tarafından PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir (43).

PSAD toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Saptanan değer 0,15'in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15'in altında olmasının ise benign hastalığı işaret etmektedir. PSA dansitesi için 0.15 eşik değer olarak alındığında, toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama oranı artmaktadır (44). Ancak TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesive yaşla birlikte PSAD değerinde görülen

oyunamalar nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır (44).

Kalish ve ark. Daha detaylı bir yöntem olan “transisyonel zon PSA dansitesi”ni tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transisyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0.35’in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur (45).

3-PSA velositesi: PSA, prostat kanserli olgularda benign hiperplazide olduğundan daha hızlı yükselir. Bu nedenle, PSA’nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların benign hiperplazili olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımdır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir. İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgünlükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir (46, 47).

PSA velositesinde yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntem yaygınlaşamamıştır.

4-Serbest PSA: Serumda PSA’nın yaklaşık %5’i serbest formda bulunur ve serbest PSA’nın serum toplam PSA’sı içindeki yüzdelik oranı prostat kanserli olgularda düşüktür. Serbest PSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak, toplam PSA’nın yükseldiği (4-10 ng/ml) hastalarda ise özgünlüğü artırmak amacıyla kullanılmaktadır.

5-Kompleks PSA: PSA’nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA’nın toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA’ya benzer bir özgünlük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür (48, 49).

3- Transrektal Ultrasonografi ve Transrektal Ultrason Eşliğinde Prostat İğne Biyopsisi

1950’lerde sadece rektum hastalıkları için geliştirilen TRUS cihazları 1975’den sonra bir seri teknolojik gelişmelerle prostat kanserinin tanısında kullanılır hale gelmiştir. Shinohara ve ark. TRUS ile saptadıkları kanserlerin değerlendirilmesinde %60’ının hipoekoik, %39’unun izoekoik, %1’inin de hiperekoik olduğunu saptamışlardır

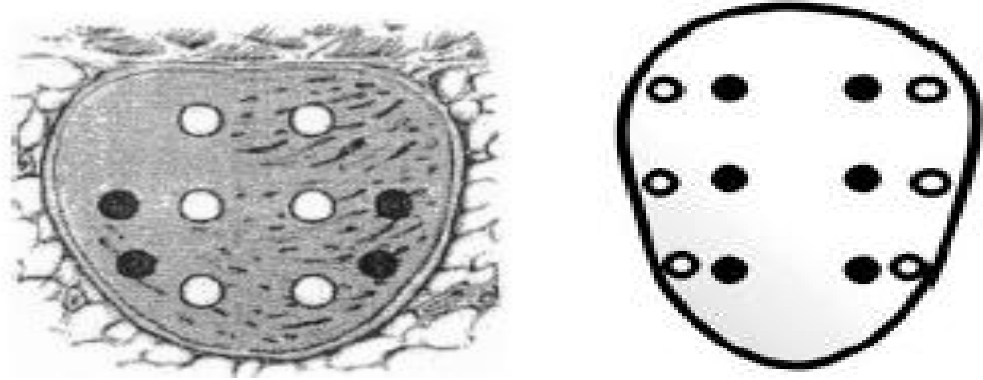
(50). TRUS'un en önemli özelliği PRM ile tanımlanamayan birçok kanser odağını tanımlamasıdır. PRM'ye göre %4 oranla daha fazla kanser olgusunu yakalamaktadır. TRUS ile prostatın zonal anatomisi ortaya konabilir ve prostat dokusunun özellikleri incelenebilir. Ancak TRUS un pozitif prediktif değeri düşüktür ve (yaklaşık %30) tek başına prostat kanseri erken tanısında yetersizdir (51).

Bu nedenle prostat kanseri erken tanısında serum PSA düzeyi yüksek veya PRM'de özellik olan bir hastadan TRUS bulgularına bakılmaksızın biyopsi alınmalıdır. TRUS'un asıl işlevi prostat biyopsilerinin alınması sırasında biyopsilerin alınacağı bölgelerin doğru olarak seçilmesidir. Sistematik biyopsilere ek olarak TRUS'da saptanan lezyonlardan da biyopsi alınabilir (52, 53).

TRUS eşliğinde biyopsi endikasyonları

1. PRM'de nodül, endürasyon ve sertlik,
2. Yüksek PSA ve/veya PSA dansitesi,
3. TRUS'da kanser şüpheli bir sonuç,
4. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması,
5. Transüretal prostatektomi (TUR-P) materyalinde insidental prostat kanser tanısı alan vakaların rezidü tümör yönünden değerlendirilmesi.

Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat kanser tanısındaki esas rolü diagnostik kullanımından ziyade biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır (54). Kesin tanı için transperineal veya transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi gereklidir. Günümüzde prostat biyopsisine kılavuzluk için ultrasonografi kullanılması, standart hale gelmiştir. Yalnızca parmakla yönlendirilen biyopsinin duyarlılığı %74 iken, Renfer ve arkadaşları, TRUS kılavuzluğuyla birlikte kullanıldığında %14'lük bir iyileşme olduğunu göstermiştir (55).



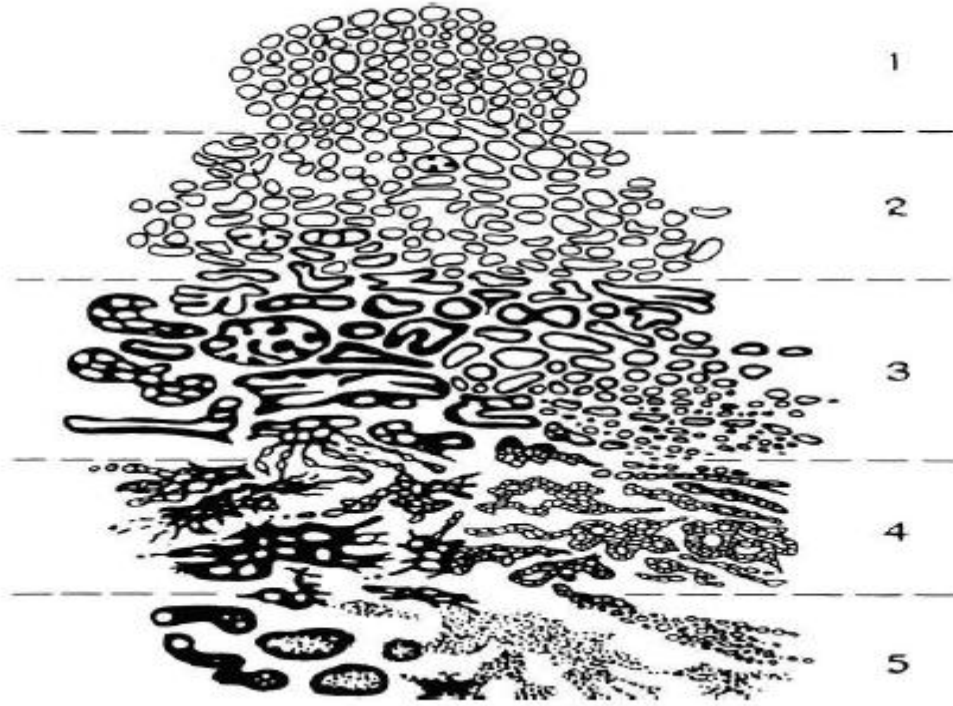
Şekil 3. Klasik sekstant(Hodge ve ark.) ve ikili sekstant(Levine ve ark.) biyopsi (57,71)

İlk kez Hodge, ve arkadaşları tarafından tanımlanan altılı teknik, parasagittal düzlemde bezin her iki taban, orta ve tepe bölgelerinden altılı biyopsi alınmasıdır (Şekil 3). TRUS kılavuzluğunda altılı tekniğin kanser saptama oranı, PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda %20-30 ve PSA düzeyi 10 ng/ml üzerindeki hastalarda %50-76 arasında değişmektedir (56).

Altılı tekniğin tanıdaki yetersizliği yeni biyopsi sayı ve tekniklerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Djavan ve ark. 1018 hastayı kapsayan çalışmalarında total ve transisyonel zon volümlerinin prostat kanseri tanısı koymadaki önemini prospektif olarak araştırmışlar. Hastalardan 2 set sekstant biyopsi ve ek olarak 2 transisyonel zon (14 kadran) biyopsisi almışlar. Sonuçta prostat volümü 45 cc den, transisyonel zon vülümü 22.5 cc den büyük tek set sekstant biyopsi hastalarda prostat kanserinin tam olarak dışlanmadığı ve tekrar biyopsilerinin alınması gerekliliğini vurgulamışlardır (57).

Histolojik Dereceleme

Gleason sisteminde alınan doku örneklerinde, en sıklıkla ve ikinci en sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinde prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, gleason skoru her iki paternin



Şekil 4. Gleason dereceleme sistemi

toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla Gleason skoru en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Gleason skoru 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye tümörleri göstermektedir.

Gleason Patern

Patern 1: Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval-yuvarlak, orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül şeklinde.

Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklinde.

Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Patern 1 ve 2 deki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcut.

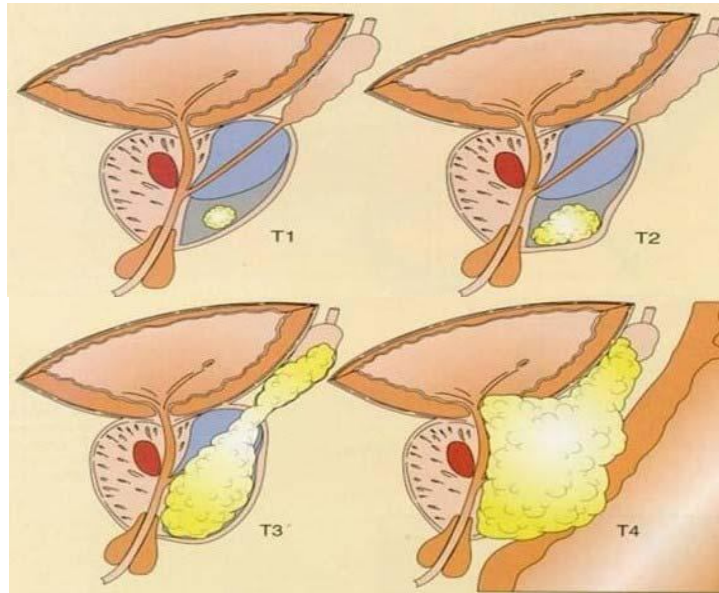
Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar.

Patern 5: Glandüler diferansiyasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek

hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kripriform yapılar. Prostat iğne biyopsilerinde en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır. Örneğin biyopsilerin %60'ı patern 3, %30'u patern 4 ve %10'u patern 5'ten oluşuyorsa Gleason skor $3+5=8$ olarak belirtilmelidir. Bu durum RP'lerde, Gleason skor $3+4=7$ olarak verilmeli ve 3. paternin (tersiyer) derecesi "5" yazılarak, yüzdesi verilmelidir (58).

Klinik Evreleme

Evreleme; klinik muayene ve yardımcı tanı yöntemlerine göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir. Evrelemede International Union Against Cancer (IUAC) tarafından ortaya konulan TNM sistemidir. Bu yöntemin kriterleri tablo 3'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları ve volümü tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik /iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemlerdeki metastazlar açısından değerlendirilmelidir.



Şekil 5. Primer tümörün evrelere göre şematik görünümü

Tablo 3. Prostat kanserinin TNM sistemine göre evrelendirilmesi. (2010)

TNM	Tanım
Primer Tümör, Klinik (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
TO	Primer tümörle ilgili bulgu yok
T1	Klinik olarak palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör
T1a	Tümör rezeke edilen dokunun %5 'inden daha azında insidental olarak mevcut
T1b	Tümör rezeke edilen dokunun %5 'inden fazlasında insidental olarak mevcut
T1c	PSA yüksekliği sebebiyle yapılan iğne biyopsisinde tanısı konulan tümör
T2	Prostata sınırlı palpabl tümör
T2a	Tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı
T2b	Tümör tek bir lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor
T2c	Tümör her iki lobu da kapsıyor
T3	Prostat kapsülünü aşmış
T3a	Ekstrakapsüler (tek veya çift taraflı)
T3b	Seminal vezikül tutulumu
T4	Tümör fikse veya seminal vezikül harici komşu organ tutulumu: mesane boynu, dış sfinkter, rektum, levator kasları ve/ veya pelvik duvar
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nod metastaz
Uzak metastaz (M)	
MX	Uzak metastazların varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel lenf nod dışında tutulum
M1b	Kemik tutulumu
M1c	Kemik tutulumu olsun/olmasın diğer bölgede tutulum

Prognostik Faktörler

Evre: Tümör invazyonunun prostat kapsülü içine veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazının varlığı ve makroskopik olarak görülüyor olması kötü prognoz ile birlikte (12, 59, 60).

Derece: Prostat kanser derecesi ile evre, hastalığın lokal boyutu, lenf nodu metastazı, kemik metastazı ve çeşitli tedavilere cevap arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (12, 60,61). Gleason skoru 2-4 düşük, gleason skoru 8-10 yüksek biyolojik malignite gösteren tümörlerdir (12, 62).

Cerrahi Sınırlar: Pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir (12).

Tümör volümü: Morfometrik tekniklerle ölçülen tümör volümü; Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, vezikula seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (12, 62, 60). 0.5 cm²'den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılım nadirdir. 4 cm²'den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı veya vezikula seminalis invazyonu nadir olarak görülür. Transizyonel zon tümörleri, periferik zon tümörlerine göre daha büyük volümle prostat dışına yayılır.

Yaş: 35 yaşın altındaki hastalar kötü diferansiyasyon ve çok agresif davranışla karakterize olsa da, hasta yaşı önemli bir prognostik parametre olarak görülmemektedir (12).

İrk: Daha ileri evrede tesbit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde her iki ırkta da sağkalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir (12).

Serum PSA düzeyleri: Tümör volümünün, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (12, 61). İleri evre hastalığı olanlar daha yüksek derece ve daha yüksek volüme sahiptir, tümörün gramı başına oluşturdukları PSA miktarı daha azdır.

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon, prostat karsinom tanısında değeri zamanla anlaşılan bir göstergedir, fakat prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar rezeksiyonda gösterilen ekstraprostatik yayılımın, radikal prostatektomiden sonra

gösterilen tümör progresyonu ile korele olduğunu tesbit etmişlerdir (12). Prostatın periferik zon adenokarsinomları prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılır. İnvazyon tek başına kötü prognoz oluşturmaz. Çünkü perinöral invazyon sadece tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasıdır, lenfatik içine invazyon değildir (61, 62). İğne biyopsisinde perinöral invazyon varlığı, prostatektomi spesmeni içindeki tümörde kapsüler penetrasyon için spesifik bir belirleyicidir (60).

Lenfovasküler invazyon: Radikal prostatektomide vasküler invazyon nadiren tesbit edilir. 4 cc'den küçük tümörlerin sadece %7'sinde görülür. Radikal prostatektomide saptanan vasküler boşluklara yayılım ile gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, vesikula seminalis tutulumu ve tümör progresyonu ilişkili bulunmuştur (12, 62).

Nöroendokrin özellikler: Nöroendokrin diferansiyasyonlu prostat kansinoma ek olarak nöroendokrin hücreler, prostatik duktus ve asinusun komponentleridir. Nöroendokrin özellikler kötü diferansiyasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birlikte (12, 60).

Androjen–reseptör durumu: Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat kansinoma androjen–reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir (12, 60,63).

2.2. Prostat Biyopsisinin Gelişim Süreci

İlk kez 1937 yılında Astraldi tarafından parmak yardımıyla prostat biyopsisi alındıktan yıllar sonra USG'nin yaygın kullanımıyla, Hodge ve arkadaşları tarafından 1989 yılında tanımlanan sistematik sekstant biyopsi prostat biyopsisinde yeni bir devir açmıştır. Bu teknik uzun yıllar standart biyopsi protokolü olarak uygulanmıştır. Bu teknikte biyopsi parasagittal olarak her iki prostat lobunun apikal, orta ve bazal bölümlerinden alınmaktadır. TRUS kılavuzluğunda altılı tekniğin kanser saptama oranı, PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda %20-30 ve PSA düzeyi 10 ng/ml üzerindeki hastalarda %50-76 arasında değişmektedir (64). PSA düzeyleri 10 ng/ml'den fazla olan hastalarda, yalancı negatif altılı prostat biyopsisi insidansı %20 ila %40 arasındadır ve birçok etmeden etkilenmektedir.

Sekstant biyopsinin kanser yakalama oranları, çalışılan toplumun klinik özelliklerine göre %20 ile %35 arasında değişmektedir. Keetch ve arkadaşları, PSA düzeyleri 4-20 ng/ml arasındaki erkeklerde, prostat kanseri bulunma olasılığının yaklaşık %25 olduğunu bildirmiştir. Biyopsi sonucu negatif gelen aynı grup hastalara ikinci altılı biyopsi uygulandığında %20' sinde kanser saptanmıştır (56).Biyopsi periferik zon tümörlerini kaçırırsa, periferik zondan yeterli örnek alınmazsa ya da izole bir transizyonel zon tümörü kaçırılırsa bu hatalar oluşabilir.

Uzzo ve arkadaşları altılı biyopsilerin, özellikle büyük prostat bezleri için uygun olmadığını ve tahmini hacmi 50 ml'nin üstünde olan prostatlarda ek biyopsi alınması gerektiğini belirtmişlerdir (64). Bunun üzerine laterale yönlendirilmiş biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. İlk kez, periferik zondan alınan örnek miktarını arttırmak amacıyla biyopsi düzenlemesini laterale kaydırmayı öneren, Stamey ve arkadaşları olmuştur (65). Chang ve arkadaşları tek başına altılı biyopsi ile kanser saptama oranına göre periferik zondan alınan ek biyopsilerle %44'lük bir artış sağlamışlardır (66).

Bauer ve arkadaşları altılı biyopsi ile iki taraflı, laterale yönlendirilmiş orta ve apex bölge biyopsilerin birleştirildiği, 10 kor biyopsi kalıbını savunmuşlardır (Şekil 10). Laterale yönlendirilmiş biyopsinin değeri çok sayıda araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır. Eskiçorapçı ve arkadaşları, 303 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında %25'lik artış sağlamışlardır (67).

Prostat kanserlerinin yaklaşık %70'i periferik zon, %20'si transizyonel zon kaynaklıdır ve transizyonel zon kanserlerinin %80'i organda sınırlıdır. Periferik zon kökenli kanserler daha yüksek evreli kabul edilir ve metastaz olasılığı daha yüksektir, bu nedenle biyopsi stratejileri ağırlıklı olarak periferik zona yöneliktir (68).

Stricker ve ark., altı kadran biyopsiyle %95 saptama duyarlılığına ulaşmak için kanserin glandın %40'ını kaplaması gerektiğini, 18 kadran biyopsiyle bu duyarlılığa ulaşmak içinse %15'ini kaplamasının yeterli olduğunu saptamıştır (69).

Parça sayısının artması prostatta örneklenen hacmi de arttırdığından, kanser saptama oranlarının yükselmesi doğaldır. Ancak, burada önemli olan sayı artışının neden olacağı morbidite ve hasta rahatsızlığıyla, sağlanacak tanı oranı artışının dengelenmesidir. RP materyallerinin ayrıntılı incelenmesi, prostat kanserinin öncelikle

posteriodan transvers plana (laterale) doğru yayıldığını, daha sonra sefalo-kaudal yönde ilerlediğini göstermektedir (70).

Prostat Hacmi ve Biyopsi Sayısı

Araştırmalar, prostat hacmi arttıkça sekstant biyopsi ile kanser yakalama oranlarının azaldığını göstermiş, matematiksel modeller özellikle genç yaş grubunda biyopsi sayısının prostat hacmine göre artırılması gerekliliği üzerinde durmaktadır.

Djavan ve ark., 1018 hastayı kapsayan çalışmalarında total ve transisyonel zon volümlerinin prostat kanseri tanısı koymadaki önemini prospektif olarak araştırmışlar. Hastalardan 2 set sekstant biyopsi ve ek olarak 2 transisyonel zon (14 kadran) biyopsisi almışlar. Sonuçta prostat volümü 45 cc den, transisyonel zon vülümü 22.5 cc den büyük tek set sekstant biyopsinin negatif geldiği hastalarda prostat kanserinin tam olarak dışlanmadığı ve tekrar biyopsilerinin alınması gerekliliğini vurgulamışlardır (57).

Hastanın yaşı ve prostat volümü göz önünde bulundurularak alınması gereken biyopsi sayısı Vashi ve Djavan tarafından Viyana Nomogramı olarak belirtilmiştir. Bu nomogram ile %90 oranında kanser saptanması için gerekli olan biyopsi parça sayıları belirtilmiştir (57) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Viyana nomogramı

Boyut (cc)	Yaş			
	<50	50-60	60-70	>70
20-29	8	8	8	6
30-39	12	10	8	6
40-49	14	12	10	8
50-59	16	14	12	10
60-69	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

Başka bir araştırmada da Levine ve ark. hastalarından aynı seansta birbirinden bağımsız 2 set sekstant biyopsi almışlar ve kanser saptama oranında tek set sekstant biyopsiye göre %30'luk artış saptamışlardır (71).

Bu konu ile ilgili yapılan geniş çaplı çalışmalardan biri 2000 yılında Presti ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (72).

- 1) Artan ve /veya inatçı yüksek PSA,
- 2) Şüpheli PRM,
- 3) Patolojide atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanması,
- 4) Patolojide yoğun (çok odakta) prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) varlığı olarak belirtmektedir (77).

Tablo 5. Rebiyopsilerde çeşitli risk faktörlerine göre kanser çıkma olasılıkları (78)

İğne Biopsi Tanısı	Rebiyopsilerde kanser çıkma olasılığı
Bening	%20
H-PIN	%23-30
ASAP	%43

2.3. Atipik Small Asiner Proliferasyon (ASAP)

Patolog dışındaki birçok kişi iğne biyopsisinde prostat karsinom tanısının beyaz ve siyah gibi son derece net ve açık olduğunu düşünür, fakat gerçek böyle değildir. İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), fokal glandüler atipi, malignite için kuşkululu atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır (78).

ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır. ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içerir (79, 80).

Atipik küçük asiner proliferasyon prostat biyopsilerinde %5 oranında saptanır (75). ASAP olarak rapor edilmiş olguların re-biyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır (78).

Bu oranın yüksek dereceli PIN alanına komşu ASAP olgularında %53 'lere çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP'a eşlik eden H-PIN

olgularının rebiyopsilerinin karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır (80,81).

Atipik bezlerin histolojik özelliğinin, serum PSA seviyesinin ve ASAP'lı odak sayısının yapılan rebiyopsilerde karsinom çıkma olasılığı ile ilişkileri yoktur (82).

ASAP tanısı alan bir hasta mutlaka rebiyopsiye gitmelidir. Rebiyopsilerin ASAP' lı alana yoğunlaşması gerekmele birlikte, lateral periferel zon, transizyonel zon ve diğer alanları da içermelidir. Genellikle atipik tanısı alan bölgeden üç kor, komşu alanlarından iki kor alınması önerilmektedir (82, 83).

2.4. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

PIN ilk defa 1960 yılında tanımlanmış, 1986 yılında Mc Neal ve Bostwick tarafından kesin kriterleri oluşturulmuştur. Başlangıçta PIN1, PIN2 ve PIN3 olmak üzere 3 alt kategoride tanımlanmış ve daha sonra PIN1; düşük dereceli PIN, PIN2 ve PIN3: yüksek dereceli (H-PIN) olarak gruplandırılmıştır (84).

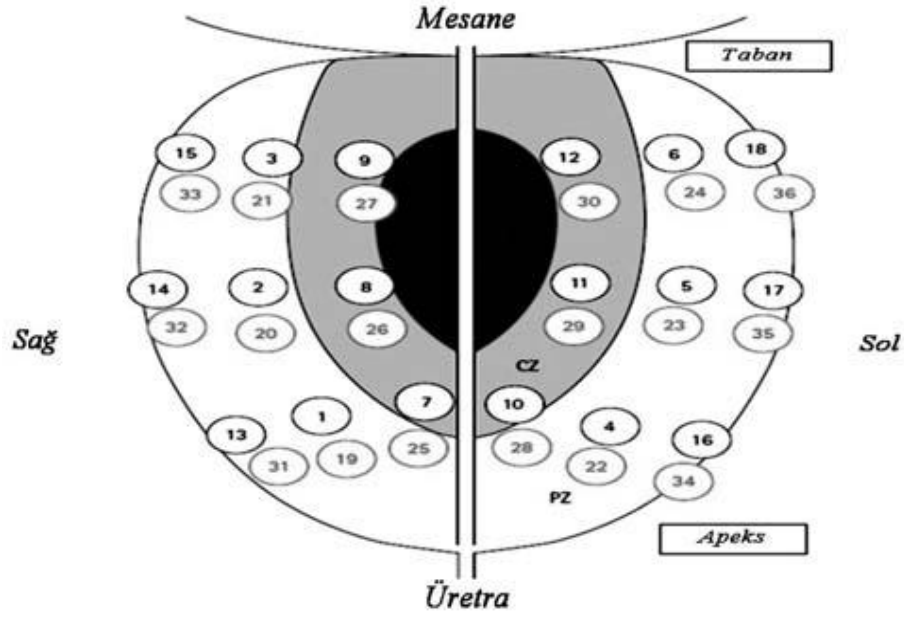
H-PIN, prostatik duktus ve asinilerin neoplazik transformasyonu olup sekretuar epitelde intraluminal proliferasyon, yapısal ve nükleer atipi ile karakterizedir. Hemen daima büyük ve orta boy bezler tutulup epitelde stratifikasyon, iri, hiperkromatik nükleus ve nükleol belirginliği ile kendini gösterir. H-PIN için 4 ana yapı tanımlanmıştır. Bunlar düz, mikropapiller, kribriform ve tomurcuklanma şeklinde olup bunlar dışında nadir görülen köpüksü, taşlı yüzük ve müsinoz tipleride vardır (85).

H-PIN tek başına PSA'yı yükseltmez. H-PIN'in prostat biyopsilerinde görülme oranı %4-6 (87), TUR-P materyalindeki oran %2 (86), RP materyalindeki görülme oranı ise %85-100 (88) dür. TUR-P materyalinde daha az görülmesinin nedeni H-PIN'in periferik zon lokalizasyonlu olmasıdır. H-PIN'in yaşla birlikte görülme yüzdesi artar. H-PIN saptanmış olgularda PSA seviyesi, USG bulgusu ve PRM sonuçlarına bakılmaksızın rebiyopsi yapılmalıdır. İzole H-PIN olan hastalarda rebiyopside karsinom çıkma oranı %23-35 arasındadır (89). H-PIN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında rebiyopsilerde kanser çıkma oranı %53'lere çıkmaktadır (90). Multifokal PIN varlığı, tek odaklı PIN varlığına göre yüksek kanser saptanma riski taşır (91). Özellikle H-PIN hacmi önemli olup, yaygın ya da çok odaklı H-PIN'lerde rebiyopsi yapılmalıdır (72).

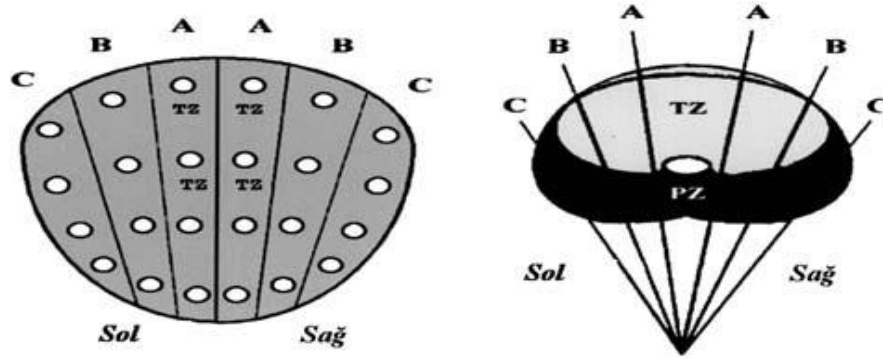
Netto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4 ve daha fazla kadranda H-PİN saptananların biyopsilerinde %39 prostat kanseri saptanmıştır (92). Bu hastalarda tekrar biyopsinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, izole H-PİN'i rebiyopsi kriteri olarak kabul etmemektedir. Ancak, HGPİN çok odaklı ise prostat kanser riski belirgin derecede arttığından dolayı erken rebiyopsi önerilmektedir (77).

2.5. Saturasyon Biyopsileri ve Rebiyopsiler

Biyopside alınan kor sayısını artması, sistematik bir şekilde 20'den fazla kor alınmasını içeren saturasyon biyopsisi fikrini yaratmıştır. Bilinen bir gerçek ne şekilde ve kaç biyopsi yapılırsa yapılsın tüm kanserleri saptayan bir biyopsi yöntemi yoktur. Ancak, ikinci biyopsiler için önerilen TRUS eşliğinde en az 14 kor (12 kor genişletilmiş biyopsiye ek olarak 2 tane de sağ ve sol anterior apeksten) örnek alınmasıdır (76). Rebiyopsi yapılmasına karşın patolojisi negatif gelen ve hala prostat kanser şüphesi taşıyan hastalarda sonraki biyopsinin saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması, önerilen bir seçenektir (76). Saturasyon biyopsisi, Borboroglu ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmış olup en az 20 kor biyopsiyi içerir (93). Ancak 139'a kadar örnekleme bildirilmiştir. Daha önceki 2 negatif biyopsiye rağmen çoğu saturasyon biyopsisi serisinde %20-34 kanser saptanmaktadır (91). Kanser saptama oranları, önceki biyopsilerde alınan kor sayısına bağlı olarak değişim göstermektedir.



Şekil 8. 24 odaklı prostat satürasyon biyopsisi şeması postero-anterior plan
TZ: Transizyonel zon, PZ: Periferik zon (95).



Şekil 9. 36 odaklı satürasyon biyopsisi, şeması anteroposterior plan (96)

Uygulanan biyopsi şemalarında amaç, olabildiği kadar az biyopsi kor sayısı ile kanserlerin %95'inin tespit edilebilmesidir. Bu amaçla geliştirilen bir modele göre; PRM negatif, prostat volümü <60 gr ve yaşı <65 olgularda 16 kor biyopsi yeterlidir. PRM negatif, prostat volümü <60 gr ve yaşı <65 olan olgularda 14 kor biyopsinin iki farklı kombinasyonu en avantajlı olarak görülmektedir. Sonuç olarak PRM pozitif olan olgularda 10 kor biyopsi kanserlerin %95'ini tanır (97).

Tablo 6. Rebiyopsileri satürasyon biyopsisi olarak uygulanan olguları içeren çalışmaların karşılaştırılması (98).

Araştırmacı	Yıl	Olgu sayısı	Ort. PSA (ng/ml)	Ort. odak sayısı	Kanser saptama
Borboroğlu ve ark	2000	57	8.6	22.5	%30
Stewart ve ark	2001	224	8.7	23	%34
Fleshner ve ark	2002	37	22.4	32-38	%13.5
Rabets ve ark	2004	116	9.2	22.8	%29
Patel ve ark	2004	100	9.4	20-24	%25
Pinkstaff ve ark	2005	210	13.6	21.2	%37
Walz ve ark	2006	161	9.4	24.2	%41

Literatürde satürasyon biyopsisinin ilk biyopsi yaklaşımı olarak uygulanmaması yönünde ciddi kanıtlar vardır. Tek bir hasta söz konusuysa bireysel yaklaşımlar kanser tanı oranını optimize edebilir. Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada Delongchamps ve ark. otopside 36 korbiyopsi uygulayarak prostat kanseri oranlarını araştırmışlardır (99). Çalışmalarında 18 kor biyopsiden sonra tanı oranının artmadığını bildirmişlerdir. Scattoni ve ark. gerçekleştirdiği prospektif bir çalışmada başlangıçta 18 kor biyopsinin 12 kor biyopsiye kıyasla prostat kanser tanı oranını arttırmadığı bildirilmiştir (100).

Guichard ve ark. ilk yaklaşım olarak standart sekstant biyopsi, her periferik zon için 3 ek, posterolateral ve transizyonel zonlar için 3 ek biyopsi uygulanan 1000 olguda ardından 21 kor satürasyon biyopsisi uygulamışlardır. Tanı oranlarında anlamlı olmayan düzelme bildirmişlerdir (101).

Satürasyon biyopsilerinin prostat kanseri tanısındaki yararlılığını araştırmak üzere Walz ve arkadaşları daha önceki 8 odaklı biyopsileri tümör açısından negatif sonuçlanan ancak PSA yüksekliği devam eden 161 olguya satürasyon biyopsileri uygulamış, 66'sında (%41) prostat kanseri saptamışlardır (102). Önceki biyopsilerinde atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanan 13 olgunun 10'unda, yüksek dereceli PIN saptanan 12 olgunun 4'ünde prostat kanseri saptanmıştır.

Aktif izlem, prostat kanserinde şifaya yönelik tedavi olanağını kaybetmeden radikal tedavinin ertelenmesi ve bu süre içinde hastanın yakın izlemi olarak tanımlanır. Prostat kanseri biyokimyasal genetik ilişkileri, histopatolojik özellikleri açısından heterojen bir özellik gösterir. Yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam

beklentisinden uzun olan olguların bir bölümünde derhal radikal tedaviye geçilirken bazı olgularda aktif izlem politikasıyla radikal tedavi güvenle ertelenebilir

Jones ve arkadaşlarının çalışmalarında 33 hasta standart 12 odaklı biyopsi ile 19 hasta ise 20 odaklı saturasyon biyopsileriyle aktif izlem protokolüne alınmış ve ortalama 9 ay (1-20 ay) sonra tüm hastaların rebiyopsileri saturasyon biyopsisi olarak uygulanmıştır (103). İlk biyopsileri saturasyon biyopsisi olarak yapılan hastaların sadece 2'sinin tekrar biyopsilerinde hastalığın ilerlediği (Gleason skor artışı, kanserli odak sayısının artışı, kanserli odaklarda kanserli doku yüzdesinin artışı) izlenirken, tanılarını standart 12 odak biyopsiyle konulan 33 hastanın 17'sinde (%55) progresyon saptandığı bildirilmiştir. Aktif izlem için uygun adayları değerlendirmede veya ileri tarihli radikal tedavi ihtiyacını öngörmeye saturasyon biyopsilerinin standart biyopsilere göre daha faydalı olabileceği anlaşılmaktadır.

Saturasyon biyopsisi transperineal yollarda yapılabilir. Transperineal ve transrektal saturasyon biyopsisini karşılaştıran 24 kor prospektif randomize olmayan bir çalışmada, transperineal yol ile yapılan biyopside %25.7 transrektal yol ile yapılan biyopside %31.4 kanser saptanmış olup 2 teknik arasında kanser saptama oranları açısından fark bulunmamıştır (99).

Gershman ve arkadaşları ise, daha önce ortalama 3.7 prostat biyopsisi yapılan 34 hastaya transperineal templet kılavuzluğunda biyopsi uygulamıştır. Hastaların 17 (%50)'sinde kanser saptanmıştır. Bu 17 hastanın 16'sında kanser anterior ve/veya apikal prostatta saptanmıştır. Bazı yazarlar kanserlerin %94.1'inin anterior ve/veya apikal prostatta saptandığını, transrektal yolla buralardan örnek alınmanın mümkün olmadığını söylemekte ve transperineal yolu önermektedirler (74).

Djavan ve arkadaşları, kanser saptama oranlarını, 1.biyopside %22, 2. biyopside %10, 3. biyopside %5, 4. biyopside %4 olarak bulmuştur. İlk biyopsilerde lokalizasyon ve odak sayılarındaki farklılıklara karşın, patolojik ve biyokimyasal olarak fark saptanmamıştır. Buna karşın 3. ve 4. biyopsilerde saptanan kanserler ise daha düşük derecede, evre ve volüme sahip olarak bulunmuştur. Bundan dolayı yazarlara göre, 2. biyopsiden sonra biyopsileri hala negatif olan hastalarda yalnızca çok yüksek kanser şüphesi varsa 3. ya da 4. biyopsi yapılabilir (104).

Keetch ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 1. biyopside %34, 2. biyopside %19, 3. biyopside %8, 4. biyopside %7 kanser saptamıştır (53).

2. biyopsi negatif ve kanser şüphesi devam ediyorsa 3. biyopsinin saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması uygun olacaktır. Saturasyon biyopsisinde patolojisi negatif gelen hastalarda kanser şüphesi devam etse bile mevcut şüphe oluşturan bulgularda belirgin değişme olmadığı sürece tekrar biyopsi yapmaktan kaçınılmalıdır (105).

Yine Djavan ve arkadaşları, ilk ve ikinci biyopsi sonucuna göre radikal prostatektomi yapılan hastaların patoloji sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Buna göre, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnızca ilk biyopsi sonucuna göre radikal prostatektomi yapılanlarda, tümör daha yüksek oranda çok odaklı olarak saptanmıştır (104).

Resnick ve arkadaşları, radikal prostatektomi yapılan 2411 hastanın patolojik değerlendirme sonuçlarına göre, klinik olarak önemsiz kanser oranlarını: 1. biyopsiden sonra %31.1, 2. biyopsiden sonra %43.8, 3 ve daha fazla biyopsi sonucu kanser saptananlarda %46.8 olarak saptamışlardır. Üç ve daha fazla biyopsi sonucunda kanser saptananların %42'sinde gleson skoru 7 ve üzerinde bulunmuştur. Çalışmaya göre 2 negatif biyopsi sonrası rebiyopsilerde saptanan kanserlerin hala yarıdan fazlasının anlamlı hastalığı mevcuttur (106).

Najari ve arkadaşları, 2 merkezde prostat biyopsisi yapılan 2584 hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında, ilk biyopside kanser saptananların %46.1'inde gleson skoru 6 bulunurken, ikinci biyopside kanser saptananlarda bu oran %60.8 bulunmuştur. Ayrıca düşük riskli kanser (PSA<10 ng/ml, Gleson 6, ≤T2a, ≤2 pozitif biyopsi kor) rebiyopsilerde anlamlı olarak daha yüksek (%36.2'ye %23.6) bulunmuştur (107).

Rebiyopsilerde düşük riskli hasta oranı daha yüksek bulunsada hastaların hala 2/3'ü orta ve yüksek risk grubundadır (107). Zaytoun ve arkadaşları ise, ilk biyopsileri negatif olan 1056 hastanın 393'üne 12-14 kor genişletilmiş rebiyopsi, 663'üne 20-24 kor saturasyon biyopsisi uygulamış ve saturasyon biyopsisi ile anlamlı olarak daha yüksek (%33.3'e %25.6) kanser saptamışlardır (108).

Saturasyon rebiyopsi komplikasyonları

Sıklık sırasına göre ağrı, hematüri, üriner retansiyon, enfeksiyon, rektal kanama, ve reaktif senkop görülebilir. Minör ya da belirgin rahatsızlık vermeyen komplikasyon oranı 1. ve 2. biyopsilerde benzer bulunurken 3. ve 4. biyopsilerde morbidite bir miktar daha yüksek bulunmuştur (109).

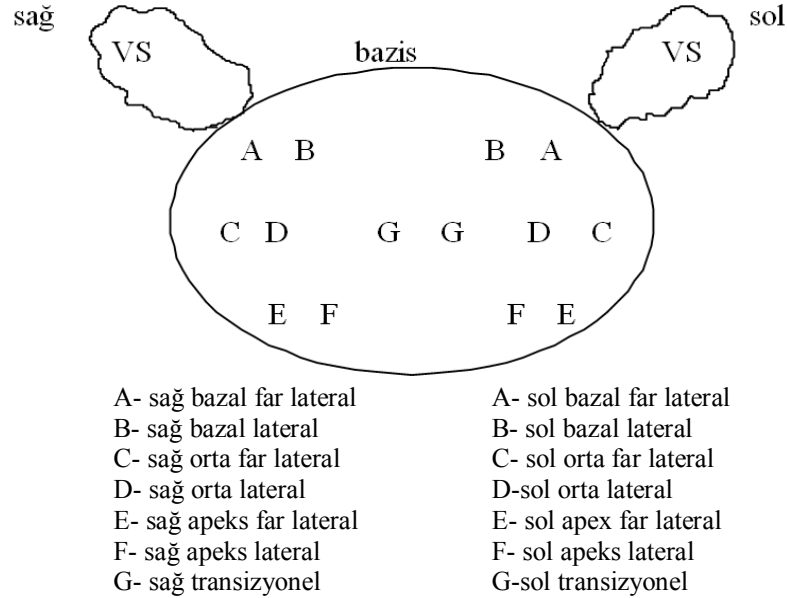
İşlem öncesi ve sonrası profilaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Avrupa prostat kanser araştırma grubunun (EPCD) çalışmasında ilk ve rebiyopsilerde, idrar yolu enfeksiyonu %2.1’%1.9, rektal kanama %2.1’e %2.4, hafif hematüri %62’ye %57, ağır hematüri %0.7’ye %0.5, hematospermi %9.8’e %10.2 bulunmuştur Bu çalışmaya göre; rebiyopsilerin komplikasyon oranlarında artma olmadan ilk biyopsiden 6 hafta sonra uygulanabileceği bildirilmiştir (104).

Tablo7. Saturasyon biyopsisi ile ilgili çalışmalar ve komplikasyon oranları (110).

	Yıl	Hasta sayısı	Odak sayısı	Ort.Ca Saptama oranları	Anestezi	Komplikasyon
Borboroğlu ve ark. (93)	2000	57	22.5	% 30	Sedasyon	6 üriner retansiyon 1 rektal kanama
Stewart ve ark. (111)	2001	224	23	% 34	Genel/Spinal	1 semptomatik bakteriyemi, 12 hematüri, 10 üriner Retansiyon
Rabets ve ark. (112)	2004	116	20-24	% 33	Lokal	1 rektal kanama 1 baş dönmesi
Fleshner ve ark. (113)	2002	37	30-36	% 14	Genel/Spinal	4 üriner retansiyon
Pryor ve ark. (114)	2002	5	21	% 32	Genel/Sedasyon	Belirtilmemiş
Walz ve ark. (102)	2006	161	24	% 41	Sedasyon	2 üriner retansiyon 1 reaktif senkop 1 prostatit,

3. MATERYAL VE METOD

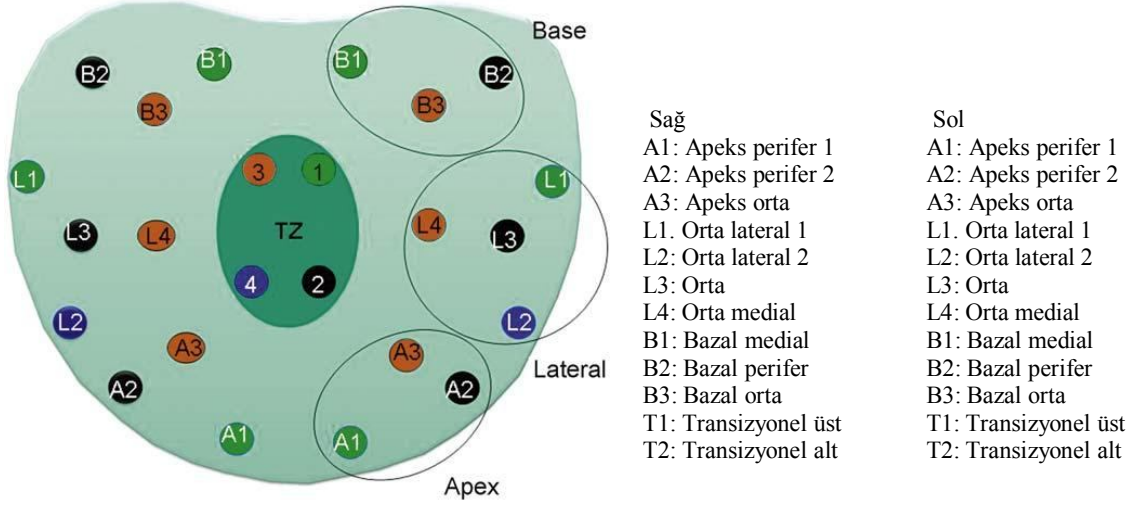
Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Ekim 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne alt üriner sistem veya diğer ürolojik yakınmalarla başvuran, tetkikleri sonucunda PSA yüksekliği ve/veya anormal rektal muayene bulgusu tespit edilip TRUS kılavuzluğunda 14 kadran prostat trucut biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu ASAP ve/veya PİN gelen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların biyopsi öncesi demografik bilgileri kaydedildi. Serum PSA düzeyleri ölçüldü. PRM muayeneleri yapıldı. Elde edilen bulgular değerlendirildi. Hastalara ilk biyopsiden sonra 6-8 hafta sonra biyopsi tekrarı planlandı. Tüm hastalara işlem hakkında, oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi verildi ve onam formları düzenlendi. Randomize olarak bir gruba (grup I) 14 kor rebiyopsi diğer gruba (grup II) 24 kor saturasyon rebiyopsi protokolü uygulandı.



Şekil 10. Kliniğimizde uyguladığımız 14 kor biyopsi şeması

Başlangıç biyopsileri sagittal düzlemde ve laterale yönlendirilen bazal lateral (2 kor), mid lateral (2 kor), apeks lateral (2 kor) ve transizyonel zon (2 kor) olarak uygulandı (şekil 10). Rebiyopsi olarak uygulanan saturasyon biyopsisi ise 24 kor yine

daha çok laterale yönlendirilen apeks (3 kor), orta (4 kor), bazal (3 kor) ve transizyonel zon (4 kor) olarak uygulandı.



Şekil 11. Kliniğimizde uyguladığımız 24 kor saturasyon biyopsi şeması (94).

Biyopsi öncesi hasta; antikoagülan ilaç kullanımı, enfeksiyon ve kanama bozukluğu açısından sorgulandı. Rektal florayı da kapsayan geniş spektrumlu profilaktik bir antibiyotik (tercihen siprofloksasin) başlandı. 12 saatte bir tekrarlanarak 3 gün devam edildi. Biyopsi öncesi tüm hastalara kendinden uygulanabilir rektal lavman yaptırıldı. USG probu biyopsi kılavuzluğu için hazırlandı. Latex kondom ile kaplandıktan sonra lidokainli kayganlaştırıcı jel rektuma sıkıldı. Sol lateral dekübitus pozisyonunda prob rektuma yerleştirilerek 6.5 MHz rektal prob (General Elektrik Logiq R5, USA) kılavuzluğunda prostatın her iki yanındaki nörovasküler demete 2,5'ar cc %2'lik lidokain ile lokal anestezi uygulandı. Daha sonra prostatın boyutları hesaplandı. USG'nin ekranındaki kılavuz çizgiler biyopsi alınacak zon üzerine getirilerek 18 Gauge, 20 cm otomatik biyopsi tabancası (Bard Magnum, Bard Inc., Covington, USA) kullanılarak yapıldı ve alınan tüm korlar ayrı ayrı işaretli tüplerde formaldehit solüsyonu içinde patolojiye gönderildi.

Değerlendirme

Patolojik değerlendirme; Alınan prostat iğne biyopsilerinin değerlendirilmesi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana bilim dalınca yapıldı.

İstatistiksel değerlendirme; İstatistiksel testlerde ki-kare testi, One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ve independent samples T testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde IBM- SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20 programı kullanıldı.

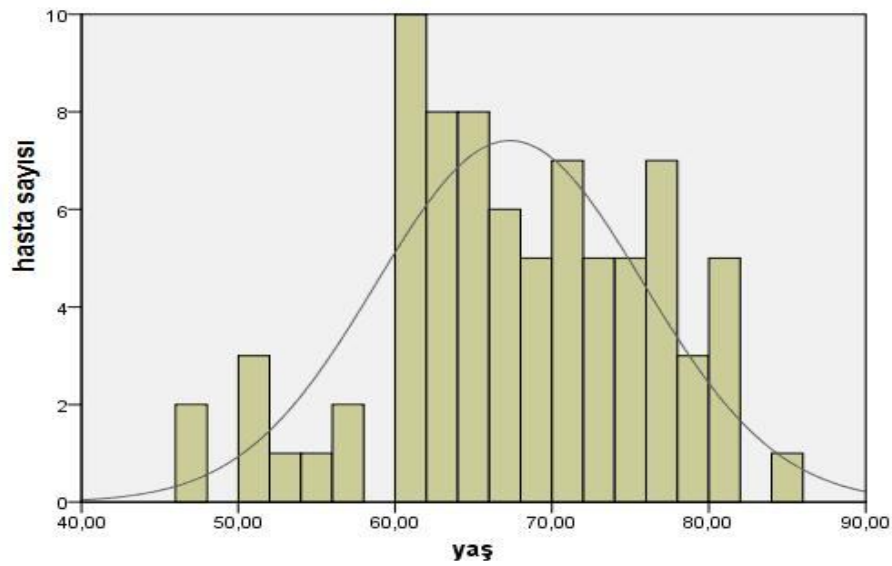
4. BULGULAR

Çalışmamıza, 14 kor başlangıç prostat biyopsisi patoloji sonuçları PİN ve/veya ASAP gelen 79 vaka dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba 14 kor rebiyopsi diğer gruba ise 24 kor saturasyon rebiyopsisi uygulandı. Olguların yaş ortalaması 67.3 ± 8.5 yıl, PSA ortalaması 12.32 ± 16 ng/ml, TRUS ortalaması 61.3 ± 29.15 cm³ idi . Yaş, PSA ve TRUS'un gruplara göre dağılımı homojen bulundu (Tablo 8).

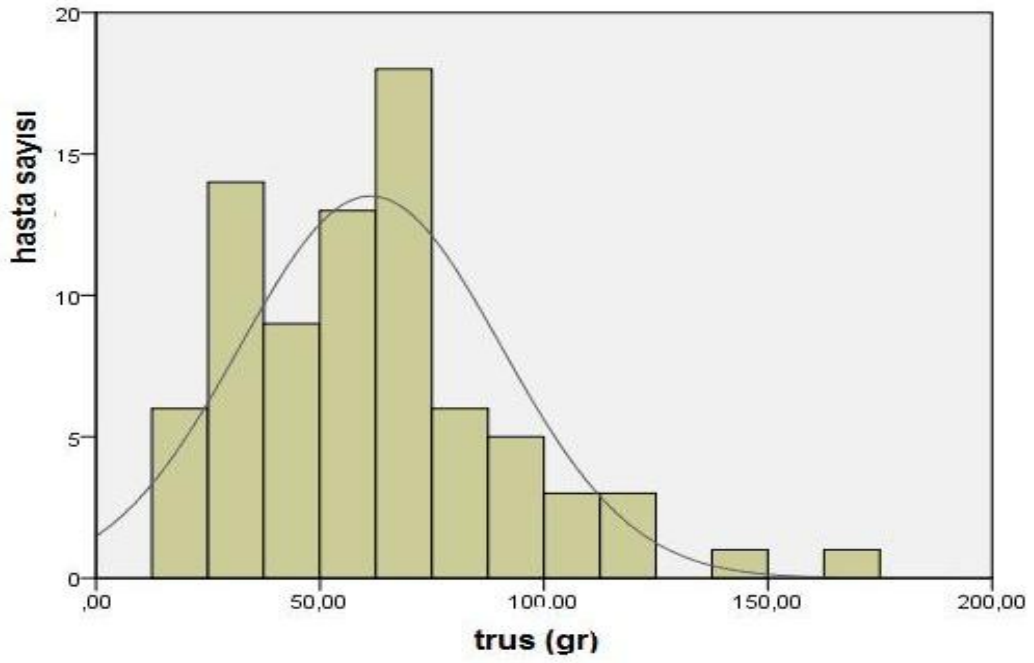
Tablo 8. Grupların Yaş, PSA, TRUS dağılımları

		YAŞ	PSA	TRUS
N	Valid	79	79	79
	Missing	0	0	0
Mean		67.31	12.25	61.30
Median		67	7	57
Std. Deviation		8.50	16.05	29.15

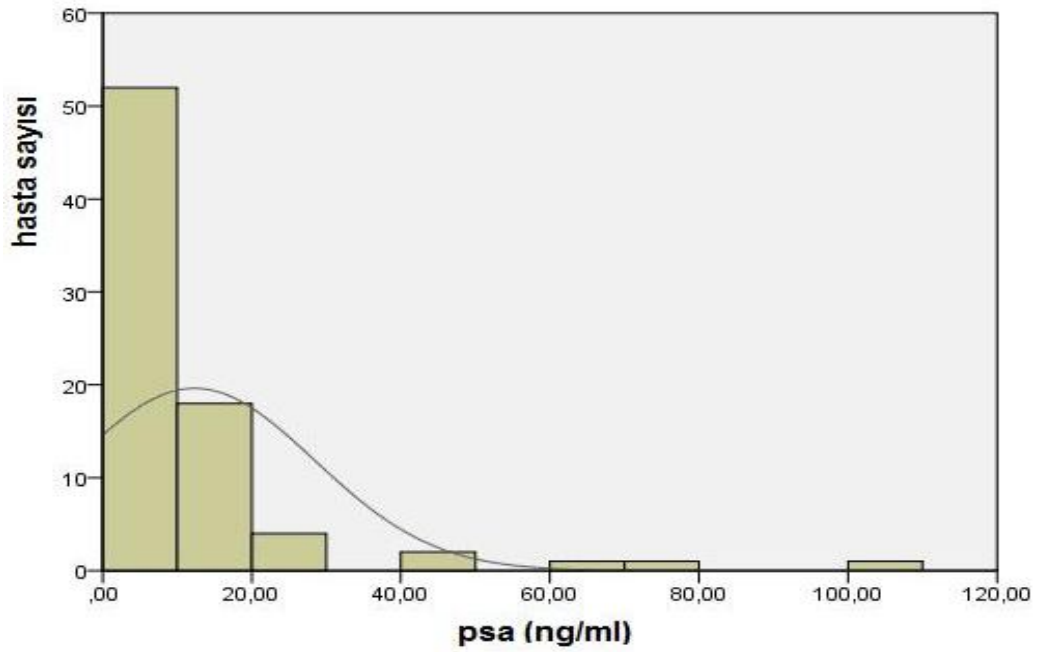
Yaş-TRUS dağılımı ($p=0.03$) ve yaş-PSA dağılımı ($p=0.04$) arasında fark mevcuttu (One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test).



Şekil 12. Gruplardaki hastaların yaş dağılımı

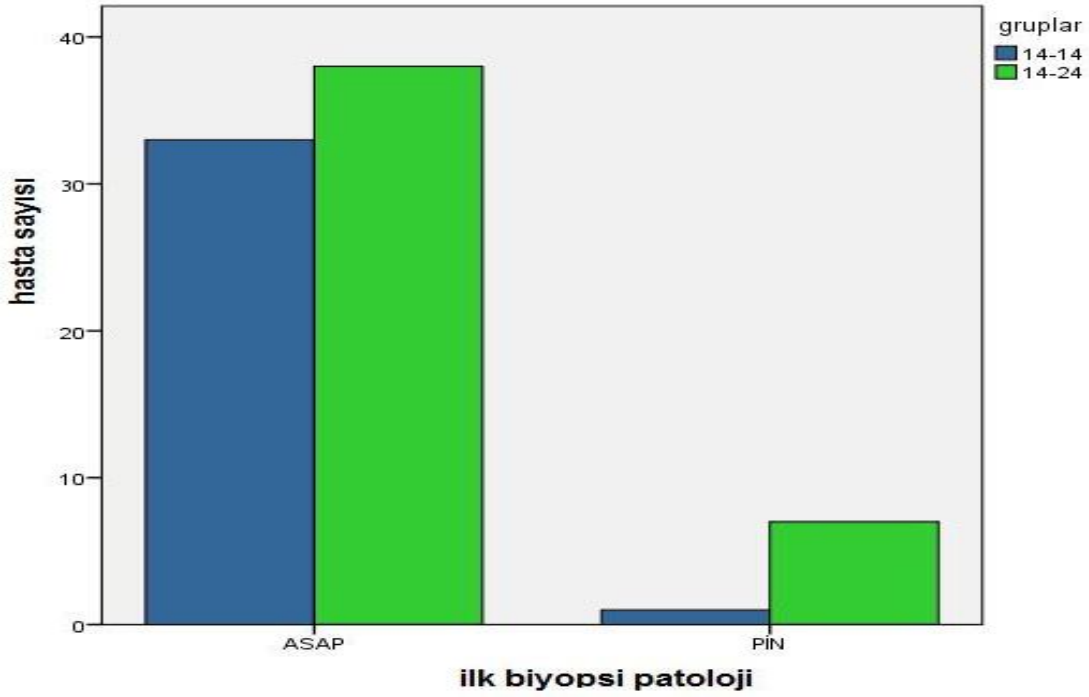


Şekil 13. Gruplardaki hastaların TRUS' larının dağılımı



Şekil 14. Gruplardaki hastaların PSA'larının dağılımı

Grup I'de (14-14) 34 hasta mevcuttu. Bunların inisyal 14 kor biyopsisinde 33 adet ASAP ve 1 adet PIN vardı. 14 kor rebiyopside 9 adet prostat Ca (%26.5), 6 adet ASAP (%17.6), 19 adet benign (%55.9) (Şekil 13) sonuç geldi.



Şekil 15. Her iki grubun ilk biyopsi patoloji sonuçları

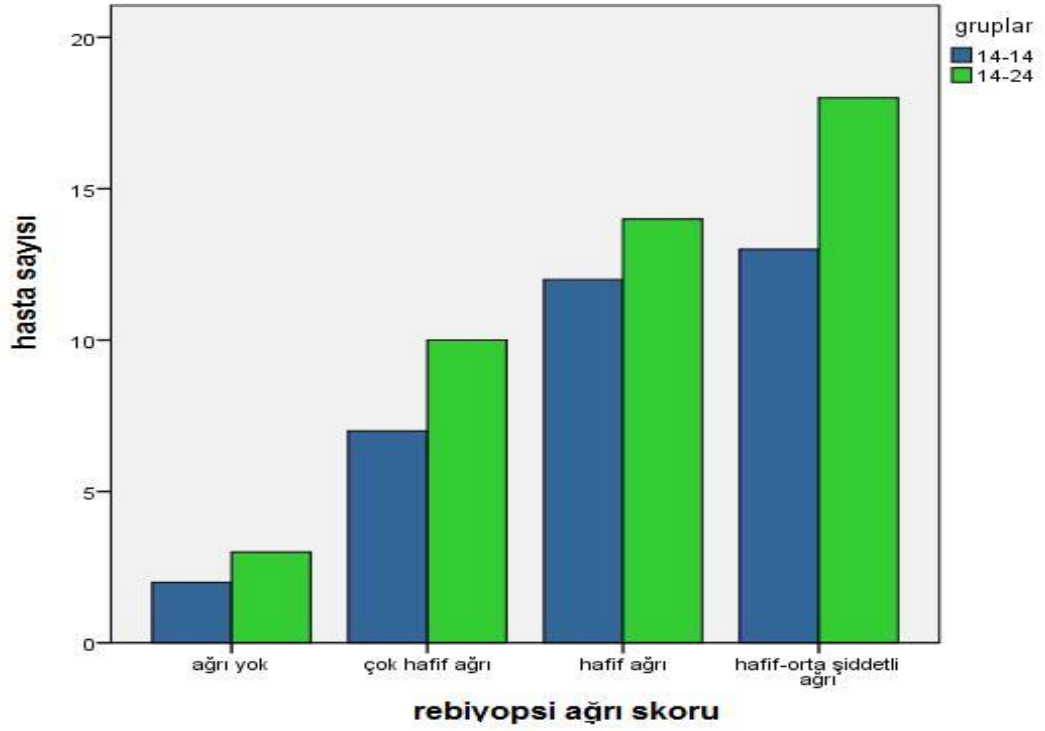
Tablo 9. Grup I (14-14) rebiyopsi patoloji sonucu

ASAP	Benign	P.CA	Toplam
6	19	9	34
%17.6	%55.9	%26.5	%100

Biyopsi esnasında hastalardan hissettikleri ağrıyı Visüel Analog Skala (VAS) üzerinden 0-10 (ağrı yok-dayanılmaz şiddette ağrı) arasında dercelendirmeleri istendi. Ancak 5 ve Üzeri puan olmadığı için 0 ağrı yok, 1 çok hafif ağrı, 2 hafif ağrı, 3 hafif orta ağrı, 4 orta derece ağrı olarak puanlandırıldı (Tablo 12). Grup I ve grup II'nin rebiyopsilerinin VAS skorlarının sonuçları ki-kare testiyle değerlendirildi. Aralarında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.984).

Tablo 10. Grup I (14-14) ilk ve rebiyopsi VAS skorları

	Ağrı yok	Çok hafif	Hafif	Hafif orta	Orta	Toplam
Grup I ilk biyopsi (VAS1)	2	6	14	8	4	34
	%5.9	%17.6	%41.2	%23.5	%11.8	%100
Grup I rebiyopsi (VAS2)	2	7	12	7	6	34
	%5.9	%20.6	%35.3	%20.6	%17.6	100



Şekil 16. Her iki grubun rebiyopsi VAS skorlarının karşılaştırılması

Tablo 11. Grup II (14-24) ilk ve rebiyopsi VAS skorları

	Çok hafif	Hafif	Hafif orta	Orta	Toplam
Grup II ilk biyopsi VAS (VAS1)	15	21	8	1	45
	%33.3	%46.7	%17.8	%2.2	%100
Grup II rebiyopsi VAS (VAS2)	13	14	15	3	45
	%28.9	%31.1	%33.3	%6.7	%100

Tablo 12. İki grubun rebiyopsi VAS skorlarının karşılaştırılması

		Ağrı yok	Çok hafif ağrı	Hafif ağrı	Hafif-orta şiddetli ağrı	Toplam
Gruplar	14-14	2	7	12	13	34
		%5.9	%20.6	%35.3	%38.2	%100
	14-24	3	10	14	18	45
		%6.7	%22.2	%31.1	%40	%100
Total		5	17	26	31	79
		%6.3	%21.5	%32.9	%39.2	%100

Grup I ilk biyopsi ortalama VAS skoru 2.1 ± 1 ve rebiyopsi ortalama VAS skoru 2.0 ± 0.9 olarak tespit edildi. Grup II ilk biyopsi VAS skorlarının ortalaması 1.81 ± 0.7 ve rebiyopsi VAS skoru ortalaması 2.0 ± 0.9 olarak tespit edildi.

Grup II de toplam 45 hasta mevcuttu. Bunların patoloji sonuçlarında ilk biyopsisinde 7 adet PIN ve 38 adet ASAP vardı. Yapılan saturasyon rebiyopsisinde (24 kor) patoloji sonucu; 9 ASAP (%20), 1 PIN (%2.2), 5 prostat Ca (%11.1), 30 benign (%66.7) geldi (Tablo 13).

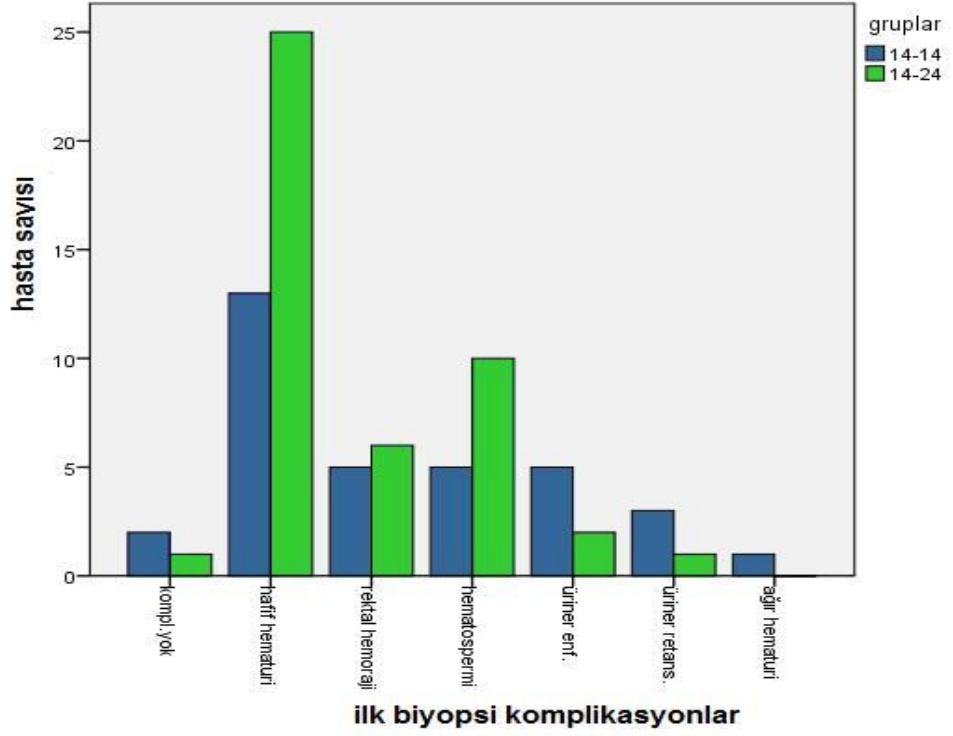
Tablo 13. Grup II (14-24) saturasyon rebiyopsi sonuçları

		24 kadran ikinci biyopsi				Total
		ASAP	PİN	BENİGN	P. ca	
14 kadran ilk biyopsi	ASAP	6	0	27	5	38
		%15.8	%0	%71.1	%13.2	%100
	PİN	3	1	3	0	7
		%42.9	%14.3	%42.9	%0	%100
Total		9	1	30	5	45
		%20	%2.2	%66.7	%11.1	%100

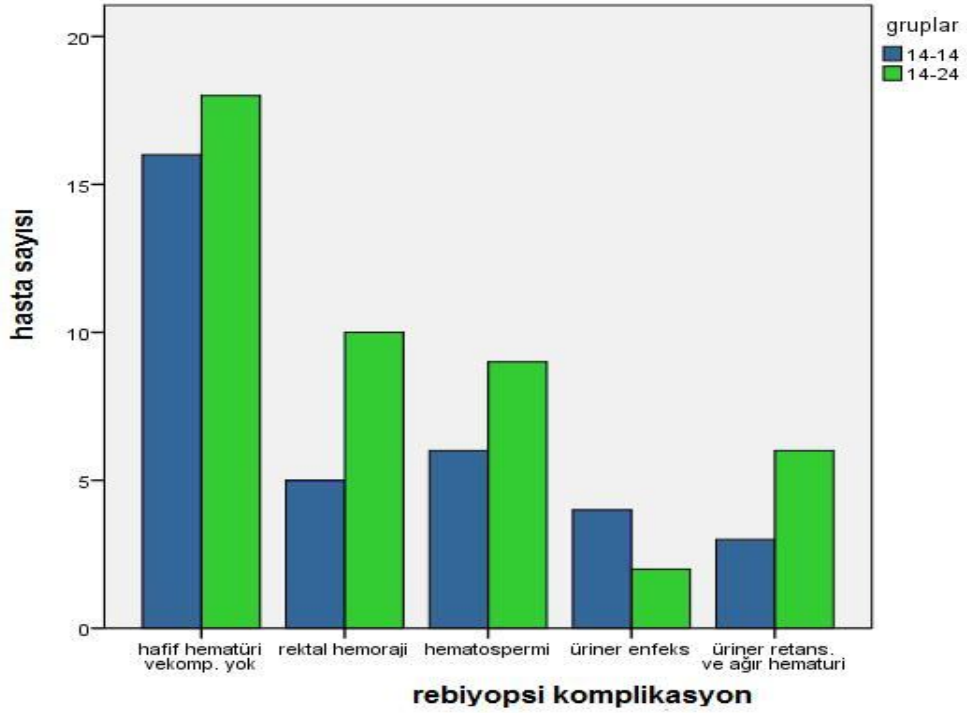
Biyopsiler sonrası oluşabilecek komplikasyonlar 6 grup halinde komplikasyon yok veya hafif hematüri, rektal kanama, hematospermi, üriner enfeksiyon, üriner retansiyon ve ağır hematüri olarak belirlendi. Grup I ve grup II'nin rebiyopsilerinin komplikasyon oranları, ki-kare testiyle değerlendirildi. Aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.632$) (Tablo 14).

Tablo 14. İki grubun rebiyopsi komplikasyonlarının karşılaştırılması

		Hafif hematüri ve komp. yok	Rektal hemoraji	Hematospermi	Üriner enfeks	Üriner retans. ve ağır hematüri	Toplam
Gruplar	(14-14) Grup I	16	5	6	4	3	34
		%47.1	%4.7	%17.6	%11.8	%8.8	%100
	(14-24) Grup II	18	10	9	2	6	45
		%40	%22.2	%20	%4.4	%13.3	%100
Total		34	15	15	6	9	79
		%43	%9	%19	%7	%11, 4	%100



Şekil 17. Her iki grubun ilk biyopsi komplikasyonlarının karşılaştırılması



Şekil 18. Her iki grubun rebiyopsilerinin komplikasyonlarının karşılaştırılması

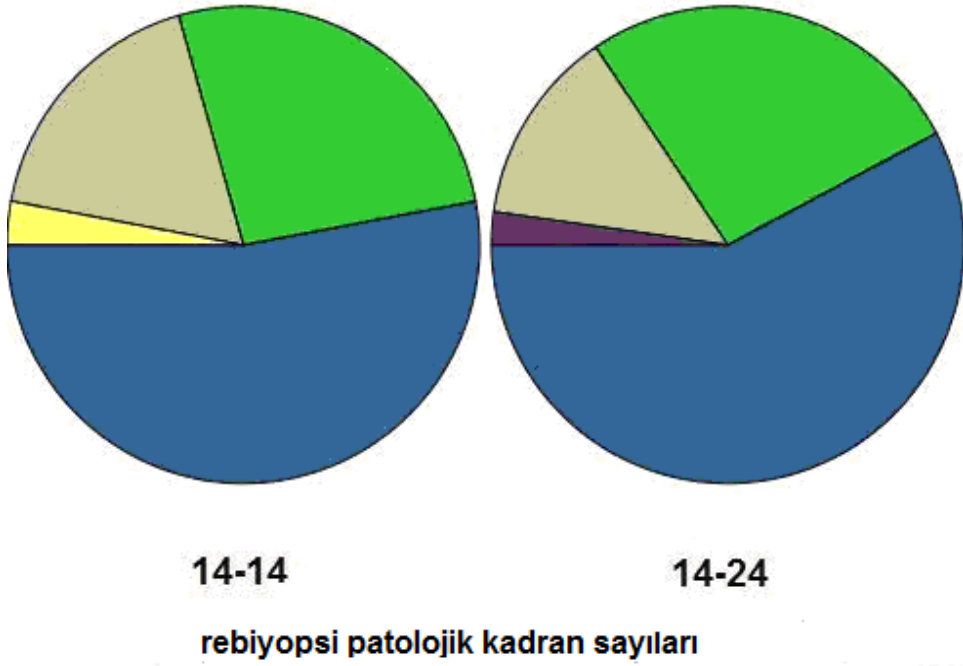
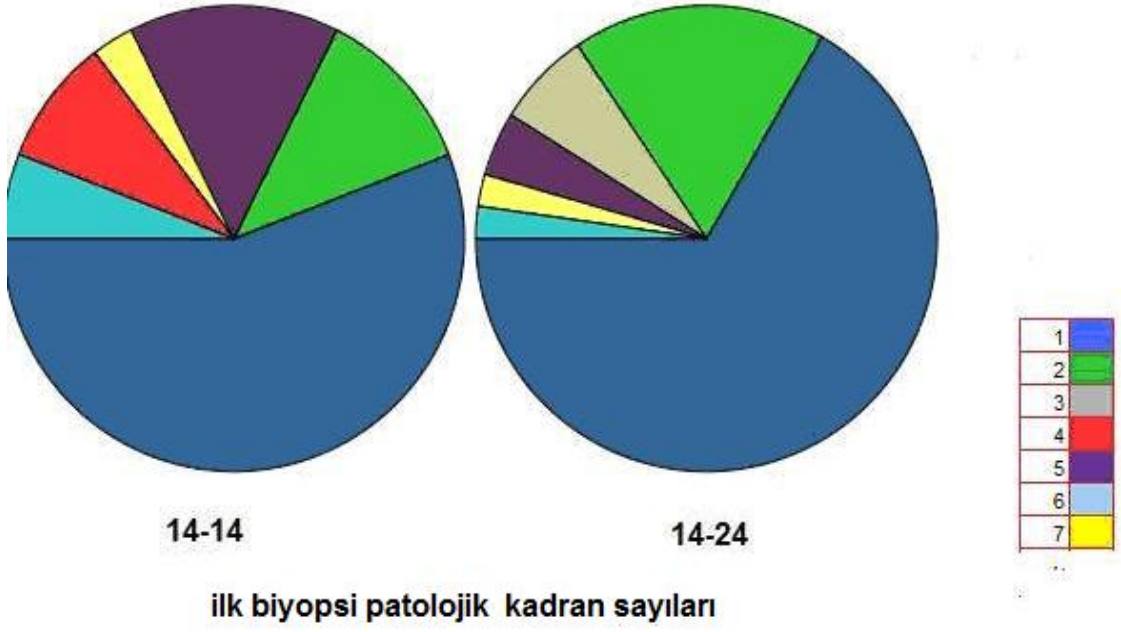
Her iki grubun rebiyopsi patoloji sonuçları karşılaştırıldığında Grup I de 34 hastadan 19 benign, 6 ASAP, 9 prostat Ca sonucu gelirken Grup II de 45 hastadan 30 benign, 1 PIN, 9 ASAP, 5 prostat Ca sonucu geldi. Her iki grubun rebiyopsi patoloji sonuçları ki-kare testi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı (p=0.289).

Tablo 15. Her iki grubun rebiyopsi patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

		ASAP	PİN	BENİGN	P.Ca	Toplam
Gruplar	(14-14) Grup I	6	0	19	9	34
		%17.6	%0	%55.9	%26.5	%100
	(14-24) Grup II	9	1	30	5	45
		%20	%2.2	%66.7	%11.1	%100
Toplam		15	1	49	14	79
		%19.0	%1.3	%62	%17.7	%100

Her iki grubun başlangıç biyopsilerindeki ASAP ve/veya PIN kadran sayıları ile rebiyopsi patoloji sonuçları arasında ilişki yoktu.

Prostat kanseri gelen patoloji sonuçları (Grup I den 9, Grup II den 5 hasta) ayrıca gleason skorları açısından değerlendirildi. Grup I ortalama gleason skoru 5.8 ± 0.94 olarak tespit edildi. Grup II ortalama gleason skoru ise 6.0 ± 0.20 idi.



Şekil 19. Her iki grubun patolojik kadran sayılarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

H-PIN, prostatik adenokarsinomun kabul edilebilir tek prekürsörüdür. PİN benign duktus ve asinilerle çevrilmiş atipik hücre şeklinde tanımlanabilir. Başlangıçta üç grade olarak tanımlanan PİN daha sonra low grade ve high grade olarak gruplandırılmıştır. L-PIN kanser saptama riski açısından önemsiz kabul edilmiştir (115). Literatürde başlangıç biyopsisinde PİN insidansı %0.8-%20 arasında bildirilmiştir. Başlangıç biyopsi kor sayısı ile PİN insidansı arasında ilişki varlığı tartışmalıdır. Ancak genel kabul kor sayısının artmasıyla PİN insidansındaki artışın korele olduğu yönündedir (116).

Schoenfield ve ark. başlangıç biyopsisi olarak 24 kor saturasyon biyopsi yaptıkları 100 hastayı içeren çalışmalarında H-PİN insidansını %22 olarak bildirmişlerdir (117). PİN insidansı ve PİN volümü yaşla birlikte artmaktadır ve genç erkeklerde saptanan PİN genelde L-PİN dir (118).

ASAP kanser şüphesi olan ancak kanser tanısı için yeterli hücresel ve/veya yapısal atipi yokluğunu tanımlayıcı bir tanıdır (115). Prostat iğne biyopsilerinde ASAP tanısı literatürde ortalama %5 olarak bildirilmiştir ve patoloğun kanser kuşkusunu ifade eder.

H-PİN sonrası rebiyopsilerde kanser saptama oranı 1990'larda ortalama %50 iken bu oran 2000'lerde ortalama %20 lere düşmüştür. Bu düşüş başlangıç biyopsi şemalarının genişlemesine bağlanmıştır (119).

Bazı otörlere göre tek odakta H-PİN varlığında rebiyopside kanser saptama riski çok yüksek olmadığından erken (ilk 1 yıl içinde) rebiyopsi gerekli değildir (120). Bu hastalarda rebiyopsi zamanı tartışmalıdır ve 1-3 yıl arasında rebiyopsi önerilmektedir (122). Birden fazla odakta H-PİN varlığında kanser saptama riski yaklaşık %40 olduğundan erken rebiyopsi gereklidir (121).

Saturasyon biyopsisi 20 kordan fazla biyopsi olarak tanımlanır. Saturasyon biyopsi olarak yapılan rebiyopside kanser saptama oranı başlangıç biyopsisine bağlı olarak değişir ve literatürde %13.5-%41 arasında bildirilmiştir (142).

Sekstant biyopsi artık yeterli kabul edilmemektedir ve küçük prostatlarda bile

(30-40 ml) en az 8 kor biyopsi yapılmalıdır. İngiliz prostat kanseri çalışma grubu 10 kor biyopsi yapılmasını önermektedir (123).

Ancak primer biyopsi olarak kor sayısının daha fazla artırılması tartışmalıdır. Eichler K ve ark. yapmış oldukları metaanalizde 12 den fazla biyopsi almanın tanının kesinliğine anlamlı katkı sağlamadığını bildirmiştir (124).

Başlangıç biyopsisi olarak standart (10-18) kor ve saturasyon biyopsi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında Richard A. ve ark. prostat kanseri saptama oranı bakımından anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (125).

Literatürde ideal biyopsi şemasını aramak üzere yapılan standart ve saturasyon biyopsi sonuçlarını karşılaştıran benzer çok sayıda çalışma vardır. Saturasyon biyopsisi başlangıç biyopsi tekniği olarak endike değildir ve kanser saptama açısından standart genişletilmiş biyopsi (10 veya daha fazla) ile karşılaştırıldığında ilave katkı sağlamaz (126).

Ancak rebiyopside saturasyon biyopsisinin rolü olabileceği, son prostatektomi patolojisi ile iğne biyopsisi arasındaki uyumsuzluk oranını azaltabileceği umulmuş ve çalışmalar yapılmıştır. Güncel Avrupa Üroloji Prostat Kanseri kılavuzuna göre rebiyopsi endikasyonları şunlardır; 1) PSA da sürekli artış olması, 2) şüpheli parmakla rektal muayene bulgusu, 3) ASAP, 4) birden fazla odakta H-PİN varlığı (74).

Özellikle yüksek PSA grubunda saturasyon biyopsisi (rebiyopsi) ile yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Kanser saptama oranları %17 -%41 arasında bildirilmiştir (127). Geniş primer biyopsi şemalarına rağmen 12 kor biyopsi ile karşılaştırıldığında saturasyon biyopsisi ile daha yüksek kanser saptama oranına ulaşılmıştır (128, 129).

Saturasyon biyopsisi iyi tanımlanmış ve güvenli bir tekniktir. Özellikle büyük prostatlarda daha kullanışlıdır (130).

Biyopsi sırasında anestezi uygulanması güncel kılavuzlarda tavsiye edilmiş hatta anestezisiz biyopsi yapmanın malpraktis sayılabileceği iddia edilmiştir (131).

Lidokainli jel ile intrarektal lokal anestezinin (İRLA) plaseboya üstünlüğü tartışmalıdır (132).

Çok sayıda randomize çalışma lidokain injeksiyonu ile periprostatik sinir bloğu (PNB) 'nun İRLA'ye üstün olduğunu göstermiştir (133-140).

Öbek ve ark. PNB ve İRLA kombinasyonunun yalnızca PNB ye üstün olduğunu ve bu kombinasyon anestezisinin altın standart olarak önerilebileceğini bildirmişlerdir (141). PNB ile yapılan biyopsilerde kor sayısındaki artış, ağrı ve rahatsızlıkta artışa neden olmaz (142).

Çalışmamızdaki hastaların tamamına Öbek ve ark. Tarif ettiği şekilde kombinasyon anestezisi uygulanmıştır. Standart ve saturasyon rebiyopsi gruplarımızdaki ağrı dereceleri VAS skoru kullanılarak ölçülmüş ve her iki grupta VAS skorları benzer bulunmuştur (rebiyopsilerde sırasıyla standart grupta ortalama VAS skoru; 2.0 ± 0.9 saturasyon grubunda ortalama VAS skoru; 2.0 ± 0.9 $p=0.984$). Bu sonuç etkin anestezi yapıldıktan sonra yapılan biyopsilerde kor sayısını artırmanın ağrı ve rahatsızlık artışına neden olmayacağı bilgisini desteklemektedir. Etkin anestezi sağlamak kaydıyla saturasyon biyopsisi yapma hakkında ağrı, endişe konusu olmamalıdır.

Hafif kendiliğinden gerileyen kanama (mikroskopik hematüri, rektal kanama, hematospermi) en sık görülen ve birkaç günde kendiliğinden geçebilen komplikasyonlardır. Hastaneye yatış gerektiren şiddetli kanama oldukça nadirdir. Septisemi hastaneye yatış gerektiren diğer nadir bir komplikasyondur ve literatürde %0-%4 olarak bildirilmiştir (143).

Sorumlu mikroorganizmalar koliform bakteriler Escherchia Coli, Proteus spp., Bacteroides Spp. (anaerob), ve gram + bakteriler (enterococcus)dir. Antibiyotik profilaksisinin gerekli olmadığını söyleyen bazı çalışmalar varsa da güncel kılavuzlar antibiyotik profilaksisini önermektedir (144, 74).

Profilaktik antibiyotik olarak kinolonlar, kotrimaksazol, sefalosporinler, metranidazol, penisilinler ve netilmisin kullanılmış ve etkili sonuçlar alındığı rapor edilmiştir (145). Ancak Avrupa Üroloji Kılavuzu tercih edilen antibiyotik olarak kinolonları önermektedir ve siprofloksasinin oflaksasine üstün olduğunu bildirmektedir. İdeal doz ve tedavi süresi çalışmalara göre değişiklik arz etmektedir (74).

Biyopsi kor sayısının artışı ile komplikasyon oranlarında artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır (146, 147, 148, 149).

Çalışmamızda rektal hemoraji, hematospermi ve üriner retansiyon oranları saturasyon grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark yoktu. Komplikasyon oranları genel olarak her iki grupta benzerdi. İstatistiksel fark olmasa da,

çalışmamızın verileri kanama ve üriner retansiyonla ilgili komplikasyon oranlarının kor sayısının artışına paralel yükselme olduğu yönündeki literatür bilgisini desteklemektedir. Ancak enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlarda kor sayısından ziyade antibiyotik profilaksisi ve profilaksiye hasta uyumu daha önemlidir. Orhan KOCA ve ark.'ı ASAP ve H-PİN sonrası rebiyopsi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında başlangıç biyopsisi ile ASAP tanısı alan 97 hastanın 32'sinde (%33) ikincil biyopsi ile 6'sında ise üçüncül biyopside kanser saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada rebiyopsilerin tamamı standart şema ile uygulanmıştır. Michael C.L. ve ark. başlangıç biyopsisinde H-PIN tanısı alan 314 hastanın 178'ine standart genişletilmiş rebiyopsi 136'sına ise saturasyon rebiyopsisi uygulamışlar ve kanser saptama oranlarını sırasıyla %24.9 ve %32.7 olarak bulmuşlardır. Yazarlar verilerinin saturasyon rebiyopsisinin kanser saptama oranında anlamlı artışa sahip olduğu sonucunu desteklediğini bildirmişlerdir (130). Saturasyon rebiyopsisi tekniğini ilk kez ve eşzamanlı kullanan Stewart ve ark. ve Borboroglu ve ark. çalışmalarında kanser saptama oranlarını sırasıyla %34 ve %30 olarak bildirmişlerdir (150,151).

Ancak her iki çalışmanın da başlangıç biyopsi şemaları sekstant biyopsidir ve karşılaştırmalı çalışmalar değildirler. Çalışmamızda ASAP ve H-PİN sonrası rebiyopsi yapılan 79 hastanın 14'ünde (%18) prostat kanseri tespit edilmiştir. Bu 79 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmış, 34'üne standart genişletilmiş şema 45'ine saturasyon rebiyopsisi uygulanmıştır. Kanser saptama oranı, standart rebiyopsi grubunda 9/34 (%26) saturasyon grubunda 5/45 (%11) bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızdaki saturasyon grubunun kanser saptama açısından üstün bulunmayışının başlangıç biyopsi şemamızın geniş (14 kor) olması ile ilgili olabilir. Ancak 'geniş başlangıç biyopsisi sonrası saturasyon rebiyopsisi daha üstün kanser saptama oranına sahip değildir' diyebilmek için daha geniş hasta serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak saturasyon rebiyopsisi, komplikasyon oranlarında ve ağrı skorlarında artışa neden olamayan güvenli bir yöntemdir. Geniş başlangıç biyopsili hastalarla yapılan çalışmamızda standart şemaya üstün bulunmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erken tanı konulduğunda prostat kanserinde tedavide çok daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Tanı için hastanın PRM ve serum PSA değerleri ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Endikasyonu olanlarda mutlaka prostat biyopsisi alınmalıdır. TRUS eşliğinde klasik 6 kadran biyopsi neredeyse terk edilmektedir. Genel kabul genişletilmiş ve transizyonel zon biyopsilerininide içeren en az 10-12 kor yapısı yönündedir. Başlangıç biyopsisi olarak saturasyon biyopsisi (>20 kor) önerilmemektedir. İlk biyopsi patoloji sonuçları PİN ve/veya ASAP gelen hastalara rebiyopsi yapılmalıdır. H-PIN, prostatik adenokarsinom prekürsörüdür. Literatürde sıklığı %0.8-%20 arasında değişir. ASAP ise patoloğun kanser kuşkusunu ifade eder ve literatürde ortalama %5 olarak bildirilmiştir. Güncel Avrupa Üroloji Prostat Kanseri kılavuzuna (2012) göre PSA da sürekli artış olması, şüpheli parmakla rektal muayene bulgusu, ASAP ve birden fazla odakta H-PİN varlığı rebiyopsi gerektirir .

Rebiyopsiler ilk biyopsiden 6-8 hafta sonra güvenle alınabilir. L-PIN kanser saptama riski açısından önemsiz kabul edilmiştir. Bazı otörlere göre tek odakta H-PİN varlığında rebiyopside kanser saptama riski çok yüksek olmadığından erken (ilk 1 yıl içinde) rebiyopsi gerekli değildir .

Bu hastalarda rebiyopsi zamanı tartışmalıdır ve bazı otörlere tarafından 1-3 yıl arasında rebiyopsi önerilmektedir. Saturasyon rebiyopsisinin kanser saptama oranında anlamlı artışa sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır ve dolayısıyla rebiyopsilerin saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması önerilmektedir. Biyopsi sırasında anestezi uygulanmalıdır. Anestezisiz biyopsi alınması malpraktis sayılabilmektedir. Bazı yazarlar PNB ve İRLA kombinasyonunun yalnızca PNB ye üstün olduğunu ve bu kombinasyon anestezisinin altın standart olarak önerilebileceğini bildirmişlerdir. PNB ile yapılan biyopsilerde kor sayısındaki artış, ağrı ve rahatsızlıkta artışa neden olmaz. Avrupa prostat kanser araştırma grubunun (EPCD) yaptığı çalışmaya göre; rebiyopsilerin komplikasyon oranlarında artma olmadan ilk biyopsiden 6 hafta sonra uygulanabileceği bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da 14 kor ve 24 kor rebiyopsiler komplikasyonlar ve ağrı skoru açısından karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Kanser saptama oranı bakımından çalışmamızda standart genişletilmiş grup ve saturasyon grubu arasında fark yoktu. Literatürde benzer

sonuçlar olmasına rağmen çalışmaların daha çoğu saturasyon rebiyopsisinin daha yüksek kanser saptama oranlarına sahip olduğu yönündedir. Biz bu açıdan iki grup arasında fark olmamasını primer biyopsi şemamızın yapılan diğer çalışmalardan daha geniş olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın en önemli eksiği hasta sayısının yetersizliğidir. Rebiyopsi gerektiğinde uygun zamanda, yeterli sayıda ve uygun lokalizasyonlardan alınmalıdır. Geniş başlangıç biyopsisi sonrası H-PİN ve ASAP varlığında saturasyon rebiyopsisinin etkinliğini değerlendirmek için daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1) Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW ve ark. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer, the United States experience. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 299-306.
- 2) Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452–5.
- 3) Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173: 70-2.
- 4) Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 2004; 22: 7-10.
- 5) Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds) : *Campbell's Urology*, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; vol 1, pp 40-69.
- 6) Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds) : *Smith's General Urology*, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995; pp 1-16
- 7). Hinman F Jr. *Atlas of Urosurgical Anatomy*, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.
- 8) McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. *J Urol* 1972; 107: 1008-1016.
- 9) Coffey D. The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (Eds) : *Campbell's Urology* Ed 6, Philadelphia, W B Saunders Co, 1992; Vol 1, pp 221-226.

- 10) Mc Neal JE. Normal anatomy of the prostate gland. axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate: A practical course of urologist. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo alto California, January, 1985.
- 11) Baydinç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara, 1998.
- 12) Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
- 13) Estein JI The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
- 14) Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96
- 15) American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005.
- 16) Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 48: 6, 1998.
- 17) Pienta KJ: Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds) : Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2489-2496.
- 18) Firat D, Hayran M: Cancer statistics in Turkey and in the world (1990-1992) : first ed. Ankara, 1995.
- 19). Bruchovsky N, Lesser B, Van Dorn E, et al: Hormonal effects on cell proliferation In rat prostate. VitamHorm, 1975; 33: 61-102

- 20) Gleason DF: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tanenbaum M, ed. Urologic pathology: the prostate. Philadelphia: Lea&Febiger, 1977; 171-197
- 21) Gerber GS., Chodak GW.: Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. Urol ClinN Amer, 17: 739, 1990.
- 22) Jewett HJ, Bridge HW, Gray GF Jr, Shelley WM: The palpable nodule of Prostate cancer. Results 15 years after radical excision. JAMA 1968; 403: 203-206.
- 23) Pollen JJ, Dreilinger A.: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. Urology, 1984; 23: 303.
- 24) Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. J Urol, 1994; 152 1358.
- 25) Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J, et al.: Characterization of the PSA gene. Biochem Biophys Res Commun, 1989; 159: 95-102.
- 26) Schedlich LJ, Bennets BH, Morrsi BJ.: Primary structure of a human kallikrein gene. DNA, 1987; 6: 429-37.
- 27) Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB.: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. J Clin Invest., 1987; 80: 281-5.
- 28) Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, Papsidero LD, Lillian CS, Inaji H, et al.: Use of human prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. Cancer Res., 1981; 41: 3874.
- 29) Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE.: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: early detection strategies. Urology, 1995; 46: 125.
- 30) Powell CS, Fielding AM, Rosser K, Ames AC, Vaughton KC.: Prostate specific antigena screening test for prostatic cancer? Br J Urol., 1989; 64: 504.

- 31) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al.: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.*, 1991; 324: 1156.
- 32) Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.*, 1995; 154: 407.
- 33) Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol.*, 1997; 157: 1301.
- 34) Tchetchgen MB, Song JT, Strawderman M, et al.: Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 47: 511-6.
- 35) Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of randomized study. *J Urol.*, 1992; 148: 83-6.
- 36) Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int.*, 1994; 53: 186-90.
- 37). Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 1993; 42: 276-82.
- 38) Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2, 6 to 4, 0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*, 1997; 277: 1452-5.
- 39) Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of agespecific reference ranges. *JAMA*, 1993; 270: 860-4.
- 40) Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al.: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *New Engl J Med.*, 1996; 335 304.

- 41) Moul JW, Sesterhenn IA, onnelly RR, et al.: Prostatespecific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA*, 1994, 274: 1277.
- 42) Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Brit J Urol.*, 1995; 75 347.
- 43) Benson MC, Olsson CA.: Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*, 1994; 74: 1667.
- 44) Seaman E, Whang IS, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. N.Amer.*, 1993; 20 653.
- 45) Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr.: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 1994; 43: 601.
- 46) Carter HB, Pearson JD.: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.*, 1997; 24: 333.
- 47) Carter HB, Pearson JD, Metter J, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*, 1992; 267: 2215.
- 48) Catalona WJ, Partin AW, Slawin et al.: A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol.*, 1997; part 2, 157: 111, abstract 434.
- 49) Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al.: Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol.*, 1998; part 2, 159. 34, abstract 895.
- 50) Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT.: The appearance of prostate cancer In ransrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examination. *J Urol*, 14: 76, 1989.
- 51) Carter HB, Hamper UM, Sheth S. et al: Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol*, 142: 1008, 1989.

- 52) Brawer MK, Chetner MP: Ultrasonography of the prostate and biopsy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds) : Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1998, vol 3 pp 2506-2517.
- 53) Fleming ID, Cooper JS, Hanson DE, et al: Manual for staging of cancer, Ed 5, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
- 54) Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058.
- 55) Renfer, L.G., Schow, D., Thompson, LM., et al. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy. J.Urol., 2005; 154 (4) : 1390-1391.
- 56) Keetch, D.W., Catalona W.J., Smith, D.S., Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J. Urol., 1994; 151 (6) : 1571-1574.
- 57) Djavan B, Zlotta AR, Ekanes ve Ark: is on set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total proste volumes on prostate cancer yield.2000: Eur Urol 38: 218-224
- 58) Kunz GM, Epstein JI: Should each core with prostate cancer be assigned separate gleason score? Hum Pathol. 2003 Sep; 34 (9) : 911-4.
- 59) Van Brussel LP, Mickisch GH. Prognostic factors in prostate and testis cancer. BJU International 1999; 83: 910-917.
- 60) Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BVS. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. Advances in Anatomic Pathology 2002; 9 (2) : 115-128.
- 61) Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prosnoctic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 1122- 1126.

- 62) Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132
- 63) Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3025-3037.
- 64) Uzzo, R.G., Wei, J.T., Waldbaum, R.S., et al. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*, 1995; 46 (6) : 831-836.
- 65) Stamey, T.A., Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45 (1) ; 2-12.
- 66) Chang, J.J., Shinohara, K., Bhargava, V., et al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J.Urol.*, 1998; 160 (6 pt 1) : 2111-2114.
- 67) Eskicorapci, S.Y., Baydar, D.E., Akbal, C., Sofikerim, M., Gunay, M., Ekinici, S., Ozen, H., An extended 10 core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *European Urology*, 2004; 45: 444-449.
- 68) McNeal JE, Redwine EA, Friha FS, Stamey Y TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897-906.
- 69) Stricker HJ, Ruddock LJ, Wan J, Et al. Detection of nonpalpable Prostate cancer. A mathematical and laboratory model. *Br J Urol* 1993; 71: 43-46.
- 70) Bauer JJ, Zeng J, Weir J, Zhang W, Sesterhern IA, Connely RR Et al Three-dimensional computer- simulated prostate models: Lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 961-7.
- 71) Levine MA, Ittman M, Melamed J, Et al: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 159: 471-475, 1998.

- 72) Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163-6.
- 73) Eskew LA, Bare RL, Mccullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 159: 199-203.
- 74) Gershman B, Zietman AL, Feldman AS, McDougal WS. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies. *Urol Oncol* 2012.
- 75) Punnen S, Nam RK. Indications and timing for prostate biopsy, diagnosis of early Stage prostate cancer and its definitive treatment: A clinical conundrum in the PSA era. *Surg. Oncol.* 2009; 18: 192-9.
- 76) Presti JC Jr. Repeat prostate biopsy-when, where, and how. *Urol Oncol* 2009; 27: 312-4.
- 77) Heidenreich A, Bellmunt BJ, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012.
- 78) Humperey P. The prostate gland. In: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ Ve ark: Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Chtopathology. 4 ed.: Churchill Livingstone; 1791-830,2006
- 79) Epstein JI: How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Hum Pathol.* 1999 Dec; 30 (12) : 1401-2. No abstract available.
- 80) Kronz JD, Shaik AA, Estein JI: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol.* 2001 Apr; 32 (4) : 389-95.
- 81) Schlensinger C, Bostwick DG, Iczjowski KA: High-grade prostatic Intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep; 29 (9) : 1201-7. Erratum in: *Am J Surg Pathol.* 2005 Nov; 29 (11) : 1548.

- 82) Allen EA, Kahane H, Epstein JI: Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology*.1998 Nov; 52 (5) : 803-7.
- 83) McDowell PR, Fox WM, Epstein JI: Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? *Hum Pathol*. 1994 May; 25 (5) : 493-7.
- 84) Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA ve ark: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1995 Aug; 19 (8) : 873-86.
- 85) Bostwick DG, Amin MB, Dundore ve ark: Architectural patterns of High grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 1993 Mar; 24 (3) : 298-310.
- 86) Gaudin PB Et al. (1997) Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 49: 558–563
- 87) Bostwick DG Et al.. (1995) The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 154: 1791–1794
- 88) Cheng L Et al. (2004) Prostatic intraepithelial neoplasia: an update. *Clin Prostate Cancer* 3: 26–30
- 89) Davidson D, Bostwick DG, Qian J ve Ark. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies *Urol*. 1995 Oct; 154 (4) : 1295-9
- 90) Eble J, Sauter G, Epstein JI: Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. IARCC Press; 2004
- 91) Roscigno M Et al.. (2004) Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 63: 1105–1110
- 92) Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1184-8.

- 93) Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000; 163: 158-62.
- 94) Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006; 50: 498-505.
- 95) Sur RL, Borboroglu PG, Roberts JL, Amling CL. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004; 7 (2) : 126-31
- 96) Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Threatte G, Jumbelic M, and Haas GP. Diagnostic accuracy of extended biopsies for the staging of microfocal prostate cancers in autopsy specimen. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 15 July 2008 doi: 10.1038/pcan.2008.38
- 97) Simon J, Kuefer R, Bartsch G Jr et al. Intensifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: a step in the wrong direction. *BJU Int.* 2008; 102: 459–62
- 98) Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Eur. Urol* 2007; 52: 13
- 99) Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation Biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2009; 103: 49–54.
- 100) Scattoni V, Roscigno M, Raber M et al. Initial extended transrectal prostate biopsy Are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J. Urol.* 2008; 179: 1327–31.
- 101) Guichard G, Larre S, Gallina A et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur. Urol.* 2007; 52: 430–5.

- 102) Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series Eur. Urol. 2006; 50: 498-505.
- 103) Abouassaly R, Lane BR, Jones JS. Urology. Staging saturation biopsy in patients with prostate cancer on active surveillance protocol.2008; 71 (4) : 573–7.23. Abouassaly R, Lane BR, Jones JS.
- 104) Djavan B, Remzi M, Schulman CC, et al. Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review. Eur Urol 2002; 42: 93-103.
- 105) Şahin H, Prostat biyopsisi: kime, ne zaman, nasıl? Üroonkoloji bülteni Cilt: 11 Sayı 2 Haziran 2012 (103-107)
- 106) Resnick MJ, Lee DJ, Magerfleisch L, et al. Repeat prostate biopsy and the Incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. Urology 2011; 77: 548-52
- 107) Najari BB, Rink M, Graefen M, et al. Does low-risk prostate cancer detection change with repeat biopsies? Eur Urol 2012; 61: 230-1.
- 108) Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, et al. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. J Urol 011; 186: 850-4.
- 109) Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of prospective European prostate cancer detection study. J Urol 2001; 166: 856-60.
- 110).Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 43, Sayı: 2, 2009 / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 43, Number 2, 2009
- 111).Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol 2001; 166: 86–91.
- 112) Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. J.Urol. 2004; 172: 94–7.

- 113) Fleshner N, Klotz L. Role of ‘saturation biopsy’ in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology* 2002; 60: 93–7
- 114) Pryor MB, Schellhammer PF. The pursuit of prostate cancer in patients with a rising prostate-specific antigen and multiple negative transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Clin. Prostate*
- 115) Samson W. Fine, Mahul B. Amin, Daniel M. Berney, Anders Bjartell, Lars Egevad, Jonathan I. Epstein, Peter A. Humphrey, Christina Magi-Galluzzi, Rodolfo Montironi, Christian Stief- A Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens *European Urology* 62 (2012) 20-39
- 116) D.G. Bostwick, L. Cheng (2012) Precursors of prostate cancer *Histopathology* 60,4–27DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04007.x
- 117) Schoenfield L, Jones JS, Zippe CD et al. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007; 99: 770–4
- 118) Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994; 8; 439–443.
- 119) Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006; 175: 820–34
- 120) Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol* 2006; 175: 121–4.
- 121) Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1184–8.

- 122) Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002; 168: 1415–8.
- 123) Extended and Saturation Prostatic Biopsy in the Diagnosis and Characterisation of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature V.Scattoni, A. Zlotta, R. Montironi, C. Schulman, P. Rigatti, F. Montorsi *European Urology* 52 (2007) 1309-1322
- 124) Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003; 7 (14) : 1-88.
- 125) Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006 May; 175 (5) : 1605-12.
- 126) Richard A. Ashley, Brant A. Inman, Jonathan C. Routh, Lance A. Mynderse, Matthew T. Gettman, Michael L. Blute Reassessing the Diagnostic Yield of Saturation Biopsy of the Prostate *European Urology* 53 (2008) 976-983
- 127) Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, et al. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol*. 2008; 179: 1746-1750.
- 128) Tiong HY, Liew LC, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 127–36.
- 129) Pepe P, Aragona F. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology*. 2007; 70: 1131-1135.
- 130) Michael C. Lee, Ayman S. Moussa, Osama Zaytoun, Changhong Yu, and J. Stephen Jones Using a Saturation Biopsy Scheme Increases Cancer Detection During Repeat Biopsy in Men With Highgrade Prostatic Intra-epithelial Neoplasia *Urology* 78 (5) 1115–1120, 2011

- 131) Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000; 163: 158–62.
- 132) Bertaccini A, Fandella A, Prayer-Galetti T, et al. Systematic development of clinical practice guidelines for prostate biopsies: a 3-year Italian project. *Anticancer Res* 2007; 27: 659–66.
- 133) Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, et al. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. *J Urol* 2005; 174: 2091–7.
- 134) Matlaga BR, Lovato JF, Hall MC. Randomized prospective trial of a novel local anesthetic technique for extensive prostate biopsy. *Urology* 2003; 61: 972–6.
- 135) Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocaine cream. *World J Urol* 2004; 22: 281–4.
- 136) Lynn NN, Collins GN, Brown SC, O'Reilly PH. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy. *BJU Int* 2002; 90: 424–6.
- 137) Song SH, Kim JK, Song K, Ahn H, Kim CS. Effectiveness of local anaesthesia techniques in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective randomized study. *Int J Urol* 2006; 13: 707–10.
- 138) Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol* 2001; 166: 1343–5.
- 139) Stirling BN, Shockley KF, Carothers GG, Maatman TJ. Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies. *Urology* 2002; 60: 89–92.

- 140) Rodriguez A, Kyriakou G, Leray E, Lobel B, Guille' F. Prospective study comparing two methods of anaesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature. *Eur Urol* 2003; 44: 195–200.
- 141) Öbek C, Ozkan B, Tunc B, Can G, Yalcin V, Solok V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 2004; 172: 502–5. lidocaine injection: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 2002; 167: 563–5.
- 142) Obek C, Ozkan B, Tunc B, Can G, Yalcin V, Solok V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 2004; 172: 502–5.
- 143) Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int.* 2004; 94: 1014–1020
- 144) Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. *Br J Urol.* 1997; 79: 777–780
- 145) Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int.* 2000; 85: 682–685
- 146) Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol.* 2000; 163: 158–162
- 147) Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol.* 2001; 166: 86–91
- 148) Naughton CK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ, Keetch DW. Clinical and pathologic tumor characteristics of prostate cancer as a function of the number of biopsy cores: a retrospective study. *Urology.* 1998; 52: 808–813
- 149) Soloway MS, Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2000; 163: 172–173

- 150) Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000; 163: 158–62
- 151) Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166: 86–92

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

Prostat Rebiyopsisinde Saturasyon Tekniğinin Sonuçları
Dr.Mustafa Asım ULUTÜRK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 31.10.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 21.02.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 21.02.2013
Tez Danışmanı : Prof..Dr.Özkan POLAT
Jüri Başkanı : Prof.Dr.Güray OKYAR
Jüri Üyesi : Prof.Dr.Azam DEMİREL
Jüri Üyesi : Prof..Dr.Özkan POLAT
Jüri Üyesi : Prof.Dr.İlhan YILDIRGAN
Jüri Üyesi : Doç.Dr.Mustafa KELEŞ


Prof. Dr.Güray OKYAR
Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Subat -2013
ERZURUM