T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN YÜKSEKLİĞİ VE REKTAL TUŞEDE ÖZELLİĞİ OLAN HASTALARDA MULTİPARAMETRİK PROSTAT MRG'Sİ İLE PROSTAT BİYOPSİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Sefa ALTAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Turgut YAPANOĞLU

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 10.04.2019 tarih ve E.1900116391 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Mehmet Sefa ALTAY'ın **"Prostat Spesifik Antijen yüksekliği ve Rektal Tuşede özelliği olan hastalarda Multiparametrik prostat MRG'si ile prostat biyopsisinin karşılaştırılması"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 30.04.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır. Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr.Azam DEMİREL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
Jüri Başkanı

Dr. Öğr.Üyesi İbrahim KARABULUT
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi
Jüri Üyesi

Prof.Dr.Turgut YAPANOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
RESİMLER DİZİNİ ..... **vii**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **viii**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi 3
2.2. Prostat Bezinin Anatomisi 3
2.2.1. Anterior Fibromusküler Stroma 4
2.2.2. Periferik Zon 5
2.2.3. Santral Zon 5
2.2.4. Periüretral Zon 5
2.2.5. Transizonel Zon 5
2.2.6. Prostat Bezinin Damarları 6
2.3. Prostat Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi 8
2.4. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi 9
2.4.1.Prostat Kanseri Epidemiyolojisi 9
2.4.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi 9
2.4.2.1. Yaş 9
2.4.2.2. Genetik ve Ailesel Yatkınlık 10
2.4.2.3. Irk 10
2.4.2.4. Hormonlar 10
2.4.2.5. Vazektomi 11
2.4.2.6. Diyet ve Çevresel Faktörler 11
2.4.2.7. Enfeksiyon 11
2.4.2.8. Diğer Faktörler (sigara, boy-kilo) 12

2.5. Prostat Kanserinden Korunma 12
2.6. Prostat Kanserinde Moleküler Genetik Ve Moleküler Biyoloji 12
2.6.1. Herediter (kalıtsal) prostat kanseri 13
2.6.2. Sporadik Prostat Kanseri 13
2.7. Prostat Kanserinin Patolojisi 14
2.7.1. Prostat Kanserinin Öncül Lezyonları 14
2.7.1.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN) 14
2.7.1.2. Atipik Asiner Proliferasyon (ASAP) 15
2.7.2. Prostat Kanserleri 15
2.7.2.1. Prostat Adenokarsinomu (Asiner Adenokarsinom) 15
2.7.2.1.1. Gleason Skorlama Sistemi 15
2.7.2.1.2. Gleason Patern 16
2.7.2.2. Asiner Adenokarsinom Varyantları 18
2.7.2.3. Non-asiner Adenokarsinom Varyantları 19
2.7.2.4. Prostatın Mezenkimal Tümöleri 20
2.7.2.5. Prostatın Sekoner Tümörleri 20
2.8. Prostat Kanserinde Klinik Semptomlar ve Bulgular 20
2.8.1. Semptomlar 20
2.8.2. Bulgular 21
2.8.2.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM) 21
2.8.2.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA) 22
2.8.2.3. Yaşa özgü PSA 22
2.8.2.4. PSA dansitesi (PSAD) 23
2.8.2.5. PSA Kinetikleri 23
2.8.2.6. PSA izoformları 23
2.8.2.7. Biyoberliteçler 24
2.9. Prostat Kanserinde Tarama 24
2.10. Prostat Kanserinde Görüntüleme 25
2.10.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS) 25
2.10.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 26
2.10.3. Multiparametrik Prostat MRG (Mp-MRG) 26
2.11. Prostat Biyopsisi 28

2.11.1. İlk Biyopsi 28
2.11.2. Tekrarlayan Biyopsiler 29
2.11.3. Saturasyon Biyopsi 31
2.11.4. Prostat Biyopsisinin Komplikasyonları 31
2.11.5. TUR-P Sonrası Saptanan Prostat Kanseri 32
2.12. Prostat Kanserinde Evreleme 32
2.12.1. T Evresi 33
2.12.2. N Evresi 34
2.12.3. M Evresi 34
2.13. Prostat Kanseri Lokalize Hastalıkta Tedavi 35
2.13.1. Bekle Gör (Watchful waiting) 36
2.13.2. Aktif İzlem (Active Surveillance) 36
2.13.3. Primer Hormon Tedavisi 37
2.13.4. Kriyoablasyon 37
2.13.5. Radyofrekans Ablasyon 37
2.13.6. Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU) 38
2.13.7. Radikal Prostatektomi 38
2.13.7.1. Retropubik Radikal Prostatektomi (RRP) 38
2.13.7.2. Perineal Radikal Prostatektomi (PRP) 39
2.13.7.3. Laparoskopik Radikal Prostatektomi (LRP) 39
2.13.7.4. Robotik Radikal Prostatektomi (RARP) 40
2.13.7.5. Radikal Prostatektomide Komplikasyonlar 41
2.13.8. Radyoterapi 42
2.13.8.1. Konvansiyonel Eksternal Radyoterapi (ERT) 42
2.13.8.2. Üç Boyutlu Konformal RT (3D-CRT) 42
2.13.8.3. Doz Yoğunluğu Ayarlanmış RT (IMRT) 43
2.13.8.4. Radyoterapinin Yan Etkileri 43
2.13.8.5. Brakiterapi 43
2.13.8.6. Radyoterapi sonrası Takip 44
2.13.8.7. Radikal Prostatektomi sonrası Adjuvan RT 44
2.14. Prostat Kanseri Metastatik Hastalıkta Tedavi 44
2.14.1. Metastatik Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi Seçenekleri 44

2.14.1.1. Cerrahi Kastrasyon (Bilateral Orşiektomi) 45
2.14.1.2. LHRH Agonistleri ve Antagonistleri 45
2.14.1.3. Östrojenler 46
2.14.1.4. Antiandrojen Monoterapisi 46
2.14.1.5. Maksimal Androjen Blokajı 46
2.14.1.6. Aralıklı Androjen Deprivasyonu (AAD) 47
2.14.1.7. Hormon Tedavisi Sonrasındaki Nüksün Tedavisi 47
3. GEREÇ VE YÖNTEM 49
4. BULGULAR 51
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 63
KAYNAKLAR 65
EKLER 78
EK-1. ETİK KURUL KARARI 78

KISALTMALAR DİZİNİ

AAD	: Aralıklı Androjen Deprivasyonu
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
AUA	: American Urological Association
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EAU	: European Association of Urology
ERP	: Eksternal Radyoterapi
ESMO	: European Society For Medical Oncology
ISUP	: The İnternational Society of Urological Pathology
LRP	: Laparoskopik Radikal Prostatektomi
Mp-MRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PCa	: Prostat Kanseri
PHI	: Prostate Health Index
PI-RADS V2	: Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PRP	: Perineal Radikal Prostatektomi
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
RARP	: Robotik Radikal Prostatektomi,
RRP	: Retropupik Radikal Prostatektomi
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
TUR-P	: Transurethral Resection Of prostate
WHO	: World Health Organization

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gleason skorlamasının grup karşılığı 18
Tablo 2. Prostat kanseri belirtileri 21
Tablo 3. Yaşa bağlı belirlenmiş PSA aralıkları 23
Tablo 4. Prostat kanseri taramasında güncel kılavuz önerileri 25
Tablo 5. PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırma 28
Tablo 6. Kılavuzlarda önerilen tekrar biyopsi endikasyonları 30
Tablo 7. TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin en sık komplikasyonları 31
Tablo 8. AJCC Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi 33
Tablo 9. Prostat kanserinde lokal ve lokal ileri evre için EAU risk sınıflaması 35
Tablo 10. Aktif izlem ve bekle Görün karşılaştırılması 37
Tablo 11. Radikal prostatektomi komplikasyonları 41
Tablo 12. RRP, RARP, LRP'nin intraoperatif ve perioperatif komplikasyonları 42
Tablo 13. Hastaların yaş ortalamaları (yıl) 51
Tablo 14. Parmakla Rektal Muayenede özelliği olan hastalar 51
Tablo 15. Adenokarsinom tanısı konulan hastaların odak sayısı 52
Tablo 16. Re-Biyopsi patoloji sonuçları 53
Tablo 17. Adenokarsinom tanısı olan hastaların gleason skorlarının karşılaştırılması 53
Tablo 18. Mp-MRG ve prostat biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması 54
Tablo 19. Biyopsi Mp-MRG taraf tutarlılığı 55

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Erkek genital sistem anatomisi ve prostat bezinin komşulukları 4
Resim 2. Prostat bezinin zonal anatomisi…….6
Resim 3. Prostat bezinin arteryel beslenmesi 6
Resim 4. Venöz drenaj..... 7
Resim 5. Eksternal genitalyanın lenfatik drenajı..... 8
Resim 6. Paternleme sistemi 1'den 5'e kadar..... 17
Resim 7. TRUS'da prostat görünümü..... 26
Resim 8. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD Arşivi: Mp-MRG'de prostat görünümü ve oklarla gösterilen PI-RADS 4 lezyon..... 28
Resim 9. Erzurum Atatürk Üni Üroloji ABD arşiv: LRP yapılan vakada prostat ve seminal veziküller..... 40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Mp-MRG risk sınıflaması. Mp-MRG'de risk arttıkça adenokarsinom tanısının anlamlı derecede arttığı izlenmektedir 55

TEŞEKKÜR

Birlikte yıllarca çalıştığımız, desteklerini benden esirgemeyen, hekimliğin ne kadar kutsal olduğunu, höşgörü ve sabrın ön planda olması gerektiğini bana öğreten, her türlü yardımını esirgemeyen engin bilgilerini benimle paylaşan kıymetli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Azam DEMİREL başta olmak üzere kıymetli hocalarım, Prof. Dr. Özkan POLAT'a, Prof. Dr. İsa ÖBEY'e Prof. Dr. Yılmaz AKSOY'a, Doç. Dr. Şenol ADANUR'a, Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÖZKAYA'ya

Uzmanlık eğitimim süresinde her türlü desteğini benden esirgemeyen ve tez yazım sürecinde samimi ve engin bilgilerini benimle paylaşan, her türlü konuda yanımda olan kıymetli hocam Prof.Dr. Turgut YAPANOĞLU'na

Aramızdan emekliliği sebebi ile ayrılan kıymetli hocam Prof. Dr. Güray OKYAR'a

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerlerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Birlikte uzun süre çalıştığım ameliyathane, servis, taş kırma ve poliklinik hemşire, personel, teknisyen ve sekreterlerine

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım uzman olmuş arkadaşlarıma

Yanımda olmasını çok istediğim her an aklımda ve gönlümde yaşayan rahmetli annem ve babama

Tüm zamanlarda desteklerini benden esirgemeyen başta Fettah abim olmak üzere tüm kardeşlerime

Hayatımıza ve aile saadetimize anlam katan oğlum Kadir Efe'ye

İyi günümde olduğu gibi kötü günümde de sürekli yanımda olan en büyük destekçim sevgili eşim Melek'e

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Mehmet Sefa ALTAY

ÖZET

Prostat Spesifik Antijen yüksekliği ve Rektal Tuşede özelliği olan hastalarda Multiparametrik prostat MRG'ı ile prostat biyopsisinin karşılaştırılması

Amaç: Prostat biyopsi endikasyonu konulan hastalara, biyopsi öncesi multiparametik MRG (Mp-MRG) çektirdik. PI-RADS risk sınıflamasına göre, Mp-MRG ile prostat biyopsi sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Mayıs 2017'den başlayarak Ekim 2018 ayına kadar prospektif toplam 160 hastaya biyopsi öncesi Mp-MRG çekildi ve sonrasında prostat biyopsisi alındı. Mp-MRG raporları versiyon 2'ye göre PI-RADS 1'den 5'e kadar raporlandı. Lezyonu olmayan hastalarda Mp-MRG normal olarak raporlandı. Bu hastalara standart trucut biyopsi ve Mp-MRG'de tarif edilen lezyondan biyopsiler alındı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 65,94±7,9 (48-84) yıl olarak tespit edildi. Biyopside 160 hastanın 48'ine(%30) adenokarsinom, 112'sine (%70) BPH tanısı konuldu. Hastaların %19,37'sinde parmakla rektal muayenede (PRM) özellik vardı. Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın PSA ortalaması 42,1 ng/ml, BPH tanısı konulan 112 hastanın PSA ortalaması 10,2 ng/ml olarak tespit edildi. Ortalama PSA değerlerinin prostatik adenokarsinomunda BPH'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0,001$). Biyopsi ile Mp-MRG sonuçları karşılaştırıldığında Mp-MRG'nin normal olarak raporlandığı tüm hastaların (%100) patoloji sonuçları BPH idi. Mp-MRG'de PI-RADS 2 lezyon olan hastalarda %13,6 adenokarsinom, PI-RADS 3 lezyon olan hastalarda %14 adenokarsinom, PI-RADS 4 lezyon olan hastalarda %31,8 adenokarsinom ve PI-RADS 5 lezyon olan hastalarda %85,7 oranında biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. Mp-MRG PI-RADS risk sınıflamasına göre biyopsi sonuçlarının dağılımlarına bakıldığında dağılımlar arasında anlamlı fark olduğu ve Mp-MRG'de risk arttıkça adenokarsinom sıklığının da arttığı görüldü ($p<0,001$).

Sonuç: Deneyimli radyologlar tarafından değerlendirilen bir Mp-MRG sayesinde prostat kanseri tanısı büyük oranda konulabilir. Mp-MRG normal olarak değerlendirilen hastaların gereksiz biyopsiye maruz kalması önlenebilir. Bizim çalışmamız bu konuda bir ön çalışma niteliğindedir. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olup, yapılan çalışmaların literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat biyopsisi, multiparametrik MRG

ABSTRACT

The Comparison of Multiparametric Prostate MRI and Prostate Biopsy in Patients with Prostate Specific Antigen Height and Abnormal Rectal Examination

Purpose: We performed a pre-biopsy multiparamteic MRI (Mp-MRI) for patients who had a prostate biopsy indication. According to the PI-RADS risk classification, we aimed to compare the results of Mp-MRI and prostate biopsy.

Materials and Methods: From May 2017 to October 2018, a total of 160 patients underwent pre-biopsy Mp-MRI and then performed prostate biopsy. According to Mp-MRI reports version 2, PI-RADS was reported from 1 to 5. Mp-MRI was reported as normal in patients without lesion. To these patients, biopsies were taken from the lesion described in Mp-MRI and standard tucut biopsy was performed.

Results: The mean age of the patients was 65.94 ± 7.9 (48-84) years. In biopsy, 48 (30%) of 160 patients had adenocarcinoma and 112 (70%) had BPH. Finger rectal examination was abnormal in 19,37% of the patients. The mean PSA of 48 patients with a diagnosis of adenocarcinoma was 42.1 ng / ml and the mean PSA of 112 patients with BPH was 10.2 ng / ml. Mean PSA values were significantly higher in prostatic adenocarcinoma than BPH ($p < 0.001$). When the results of biopsy and Mp-MRI were compared, the pathology results of all patients with normal Mp-MRI were BPH (100%). In patients, PI-RADS 2 lesion 13.6%, PI-RADS 3 lesion 14%, PI-RADS 4 lesion 31.8% PI-RADS 5 lesion 85.7% biopsy was diagnosed as adenocarcinoma. When the distribution of the biopsy results according to the Mp-MRI PI-RADS risk classification was analyzed, it was seen that the frequency of adenocarcinoma increases with increasing risk of Mp-MRI ($p < 0.001$).

Conclusion: The diagnosis of prostate cancer can be made largely by an Mp-MRI evaluated by experienced radiologists. Exposure to unnecessary biopsy can be prevented in patients who are reported to have normal Mp-MRI. Our study is a

preliminary study on this subject. More studies are needed on this subject and we believe that the studies will contribute to the literature.

Key Words: Prostate cancer, prostate biopsy, multiparametric MRI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri Avrupa'da özellikle gelişmiş ülkelerde, ileri yaş erkek popülasyonda en sık izlenen malign hastalıktır. Prostat kanseri yavaş seyirli olmasına rağmen ölümcül seyreder [1, 2]. Erkeklerde, gelişmiş ülkelerde sıklık sırasına göre prostat kanseri birinci sırada iken, ölümlere bağlı kanser sıralamasında ise akciğer kanseri ilk sırada olup, prostat kanseri ikinci sıradadır [3]. Hastalık erken teşhis edildiğinde organa sınırlı olup, tedavi ve kür şansı yüksek olmaktadır. Fakat tanı geciktiğinde ve evre ilerlediğinde yüksek mortalite, morbidite ve maliyetin artmasına sebep olmaktadır. Evre ilerledikçe sağ kalım azalmaktadır. Prostat kanserinin sebep olduğu ölümler eski yıllarda hızlı yükseliyorken, son yıllarda bu oran giderek düşmektedir. Bu düşüşün sebebi kanserin erken teşhisi ve tedavisidir [4, 5].

Prostat kanseri çoğu hastada semptom vermeden uzun süre ilerleyici olabilir. Erken tanı için prostat spesifik antijen (PSA) ve parmakla rektal muayene (PRM) ile hastalığın erken tanı ve tedavisi yapılabilir. Bu durumda prostat kanserine bağlı çoğu ölümün önüne geçilebilir [3]. Buna rağmen bir kısım hastada tanı konulamayabilir ve yaşamları boyunca tedavi edilemeyebilirler. Çeşitli sebeplerden ölen ve postmortem biyopsiler yapılan kişilerde % 15-70 arasında prostat kanseri tanısı konulmuştur [6]. Bu oran prostat kanseri vehametini ortaya koymada çok önemli olup, aslında kanserin yavaş seyirli olduğunu ve yaygınlığını ortaya koymuştur.

Prostat kanseri tanısında güncel standart yöntem transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde 18 G iğne ile biyopsi alınmasıdır. TRUS eşliğinde 18 G iğne biyopsisi ile alınan prostat miktarı prostatı 50 gr kabul edersek yaklaşık 1/3330'üne tekabül eder. Bu durum patolojinin benign olması, hastanın kanser olmadığı anlamına gelmediğini göstermektedir. Yanlış negatiflik dediğimiz bu durum, patoloğun dokuyu yanlış değerlendirmesine veya alınan biyopsinin yanlış yerden alınmasına bağlı olabilir.

TRUS eşliğinde alınan iğne biyopsilerde yanlış negatiflik oranı %12-28 arasında bildirilmiştir [4]. Bu durum ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmasına sebep olmuş, biyopsi sayısını azaltma ve hedefe yönelik biyopsilere yönelmesine sebep olmuştur. İleri görüntüleme yöntemleri ile prostat kanserinin tanısı

ve tedavisi kişiye göre seçilebileceği veya aktif izlem yapılabileceğini düşünmeye itmiştir. İleri görüntüleme yöntemlerinden MRG, kanserin evrelemesinde, lokal yayılımında ve lenf nodu tutulumunu ortaya koymada önemlidir [7]. Konvansiyonel MRG sayesinde organ ve hastalık hakkında bilgi edinmemize yardımcı olmuştur. Fonksiyonel bilgiler ile prostat kanser tanısı ve doğruluğu artırılır [7]. Bu amaçla günümüzde anatomik T1A, T2A, dinamik kontrastlı MRG, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG), Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) ileri görüntü elde etmek için kullanılır. Multiparametrik MRG (Mp-MRG) dediğimiz ileri görüntüleme yönteminde anatomik sekansların yanında en az iki adet fonksiyonel MRG sekansı eklenmesi ile olur [8, 9]. Mp-MRG ışığında tarif edilen lezyondan biyopsiler alınabilmekte ve bu durum yanlış negatiflik oranlarını azaltmaktadır.

Bu çalışmamızda erkeklerde özellikle gelişmiş ülkelerde ilk sırada yer alan, maligniteye bağlı ölümlerde ikinci sırada görülen prostat kanserinin tanısına odaklandık. Biyopsi endikasyonu konulan hastalara biyopsi öncesi Mp-MRG çektirip, Mp-MRG'de özellikle tarif edilen lezyondan TRUS eşliğinde çoklu biyopsiler sonrası ekstra standart TRUCUT biyopsi alıp, biyopsinin yanlış negatiflik oranlarını azaltmayı amaçladık. Bunun sonucunda biyopsi sonucu ile lezyonun risk grubunu karşılaştırıp, özellikle biyopsi istemeyen veya biyopsinin kontrendike olduğu hastalarda Mp-MRG'nin prostat biyopsisine bir seçenek olup olmayacağı sorusunun cevabını bulabilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi

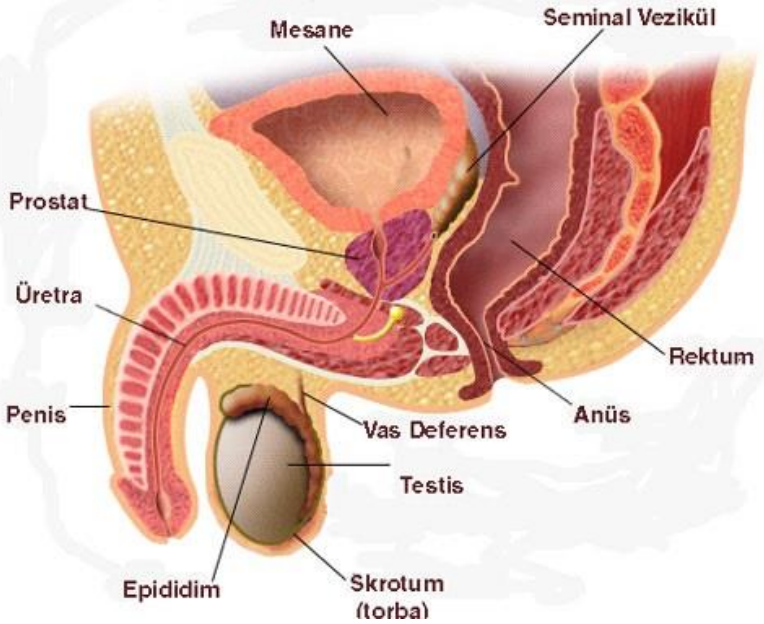
Prostat bezi, embriyonal gelişimin 12. haftasından başlayan, endodermden gelişen ürogenital sinüsten köken alır. Verumontanumun etrafında, epitelyal tomurcuklar, prostat bezinin oluşması için mezenkim ile birleşir. Müller kabartısından utrikul prostat oluşur. İntrauterin dönemde testislerden salgılanan androjenler ile prostat bezinin gelişimi olur. Prostat bezinin epiteli ve stroması endoderm kökenlidir. İntraprostatik vas deferens kısmı ile ejakülatüar kanallar Wolf kanalından köken alır [10].

Doğumdan sonraki 6-7 haftaya kadar prostat bezinde duktal epitelde hiperplazi ve skuamöz metaplazi maternal östrojenlere bağlı devam eder. Puberteye kadar prostat bezinde büyüme yavaş seyirli olur. Puberte başladığında prostatın büyüklüğü testosterona bağlı 6 ayda iki katına çıkar. Prostatın büyüklüğü 18-20 gram ağırlığına ve 4x3x2 cm boyutlarına ulaşır [11].

2.2. Prostat Bezinin Anatomisi

Prostat bezi yaklaşık 18-20 gr ağırlığında, 4x3x2 cm ebatlarında (transvers x antero-posterior x sagittal), ovoid şekilli, içinden prostatik üretranın geçtiği, etrafında kollajen, elastin ve yoğun düz kas lifleri içeren psödokapsül ile sarılı, erkek genital sistemin en büyük aksesuar bezidir. Tabanında mesane boynu, tepesinde membranöz üretra vardır. Dört adet yüzü olup bunlar anterior, posterior, iki adet inferolateral yüzdür. Posterior yüz rektumun ampullası, her iki seminal veziküller ve duktus deferensin ampullası ile komşudur. Anterior yüz simfizis pubis ile komşu olup ikisinin arasında zengin ven pleksusu (Santorini pleksusu) ve bağ dokusu bulunur. İnferolateral yüzler, levator ani kası ile komşudur. İkisinin arasında ise ven pleksusu (lateral pleksus) geçer [12]. Kapsüle ait lifler posteriorda denoviller fasyası ile birleşmek üzere uzanırken, anterior ve anterolateral kısımlarda endopelvik fasyanın yapısına katılırlar. Anteriorda ise prostatı pubik kemiğe asan yelpaze şeklinde puboprostatik ligamanlar şeklinde devam eder [13]. Prostat %70 glandüler elemanlardan ve %30 fibromüskuler

stromadan oluşur. Stroma prostatik bezleri barındırır ve ejekülasyon sırasında prostat sekresyonunu üretraya atmak için kasılır. Prostatik üretra transizyonel epitel ile döşelidir. Üretral kabartı orta arka hattın iç kısmından doğar ve çizgili sfinkterde kaybolur. Bu kabartının her iki yanında tüm glandüler elamanların drene olduğu prostatik sinüsler bulunur. Üretral kabartı genişler ve arka duvarda verumontanum olarak çıkıntı yapar.



Resim 1. Erkek genital sistem anatomisi ve prostat bezinin komşulukları

McNeal ve arkadaşları prostatı anatomik, histolojik, fonksiyonel ve prostatik üretraya göre 4 ayrı zona ayırmıştır [14]. Bu bölgeler periferik zon, transizyonel zon, periüretral zon, santral zondur. Bu bölgelere prostatın ön yüzünde yerleşen anterior fibromusküler stroma da eklendiğinde prostat 5 temel zona ayrılır.

2.2.1. Anterior Fibromusküler Stroma

Prostat ön duvarını kaplayan elastin, kollajen, düz kas ve çizgili kastan oluşan konnektif bir dokudur. Prostat bezinin üçte birini oluşturur ve glandüler yapı içermez. Detrusör kasından orijin alır. Mesane boynundan başlar dış sfinktere uzanır ve retrograd ejekülasyonun oluşmasının önüne geçer [15].

2.2.2. Periferik Zon

Prostat bezinin apikal, lateral ve posterior kısımlarını sarar. Prostatın glandüler kısmının %70'ini oluşturur. Prostat kanserinin tamamına yakını periferik zondan köken alır. Kronik prostatit en fazla bu zonu etkiler. Bu zonun glandüler kanalları verumontanumun distalinde prostatik üretraya açılır. Prostat apeksin kapsülü ince olması nedeni ile, prostat apeksi prostat kanserinin evre atlamasında zayıf bir bariyerdir [15].

2.2.3. Santral Zon

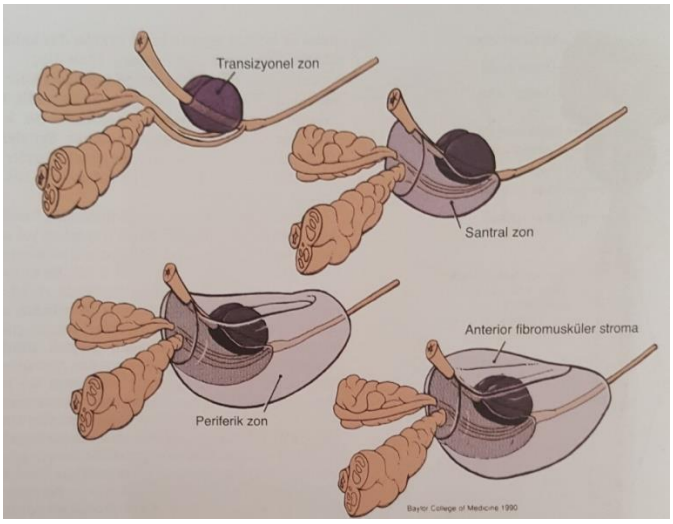
Glandüler kısmın %25'ini barındırır [16]. Bu zon periferik zon tarafından sarılır. Karsinom ve diğer hastalıklara karşı dirençli bir zondur [17]. Prostat kanserinin yaklaşık %5'i bu zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölgede prostat kapsülünün kesintiye uğraması sebebi ile buranın anatomik olarak zayıf bir bölge olması ile sonuçlanır. Santral zon ve periferal zon arasında ince bir bağ doku bandı bulunması (psödokapsül) sebebi ile periferal zondaki karsinomların santral zona yayılımı kolaydır.

2.2.4. Periüretral Zon

Verumontanumun hemen üstünden üretranın ön tarafını sarar. Asıl bileşenleri preprostatik üretrayı saran, retrograd ejakulasyonu önleyen düz kas sfinkteridir. Periüretral zon ile üretra arasında çok ince periüretral glandlar bulunur [15].

2.2.5. Transizonel Zon

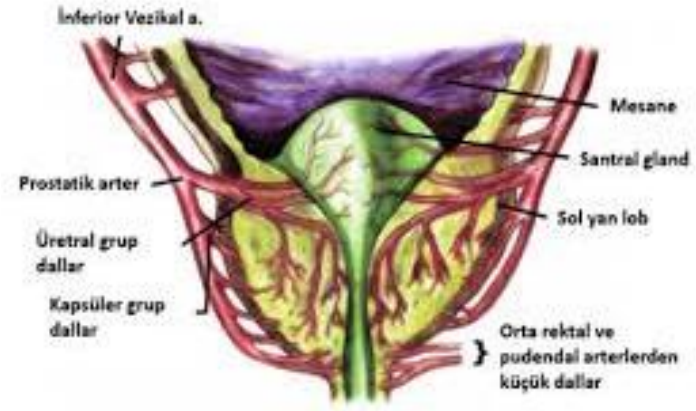
Distal ve proksimal üretranın birleştiği alanda tüm prostatın %5'inden azını oluşturan, küçük bir grup bezden oluşur. Yaş ile birlikte hacmi artar. İyi huylu prostat büyümesinin (BPH) tümü bu zondan kaynaklanır. Karsinomların ise yaklaşık %10-20'si transizyonel zondan gelişir. Bu zonun bez kanalları üretranın lateral ve posterior yüzlerine açılır [15, 17].



Resim 2. Prostat bezinin zonal anatomisi (Campbell-Walsh Ürolojiden alındı)

2.2.6. Prostat Bezinin Damarları

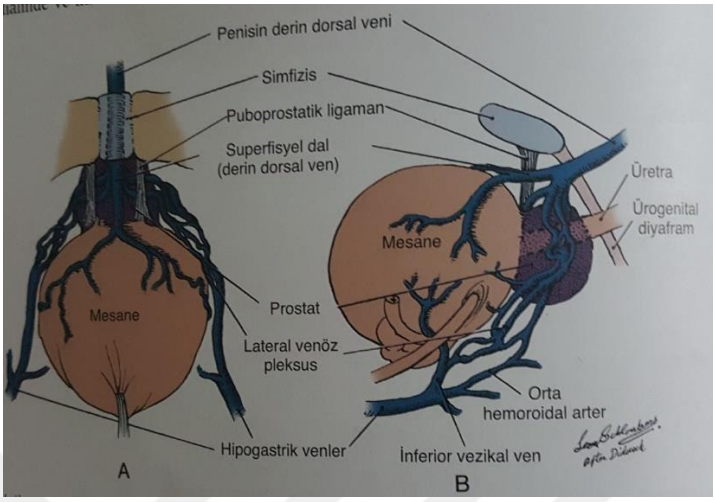
Prostatın bezinin arterleri; Esas beslenmeyi inferior iliak arterin dalı olan inferior vezikal arter yapar. İnferior vezikal arter sonrasında rr. prostatiki ile rr. uretheriki dallarını verir ve prostatı besler. Prostatın beslenmesi ayrıca internal pudental arter ve rektalis media arterinden de olur [18].



Resim 3. Prostat bezinin arteryel beslenmesi

Prostat bezinin venleri; Prostattan çıkan venler, pleksus venosus prostatikusu oluşturur. Bunlar prostatın yanlarında ve altında bulunur [18]. Prostatik pleksuslar presakral vertebral pleksusla (Batson venleri) anastomoz yapar. Bu durum prostat

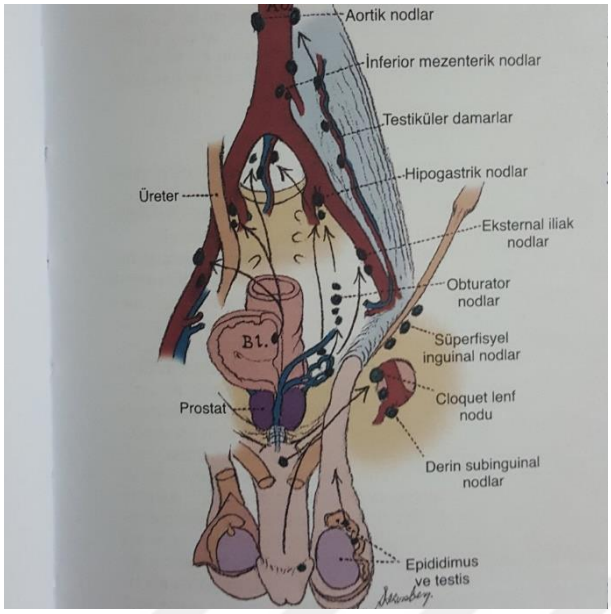
kanserinin erken vertebral yayılımını açıklamada bize yardımcı olur. Prostatik pleksus derin dorsal penis venlerini toplayarak internal iliak vene drene olur.



Resim 4. Venöz drenaj (Campbell-Walsh Ürolojiden alındı)

Prostat bezinin sinirleri; Pleksus hypogastrikus inferior (pelvik pleksus) parasempatik, sempatik ve afferent liflerden meydana gelir. T11-L2 sempatik lifler, hipogastrik ve pelvik pleksus ile taşınır ve ejakülasyonun olmasını sağlar. S2-4 parasempatik lifler ise nn. Spleniki pelviki (nn. errigentes) şeklinde devam eder ve pelvik pleksusa katılır. Bu parasempatik lifler ise ereksiyonun oluşmasını sağlarlar [18, 19]. Pleksus pelvikus'un ön alt kısmı pleksus prostatikus'u oluşturur. Pleksus prostatikus ereksiyon, ejakülasyon ve kontinanstan sorumludur [20, 21].

Prostat bezinin lenfatik dağılımı; Lenfatik dağılım temelde internal iliak ve obturator lenf nodlarına, az bir kısmı ise direk eksternal iliak ve presakral lenf nodlarına drene olmaktadır [18].



Resim 5. Eksternal genitalyanın lenfatik drenajı (Campbell-Walsh Ürolojiden alındı)

2.3. Prostat Bezinin Histolojisi ve Fizyolojisi

Prostat bezi fibromusküler stroma ile epitelyal glandüler elemanların bir araya gelmesi ile oluşur. Epitelyal glandüler elemanları 4 adet hücre grubu barındırır. Bunlar bazal hücreler, sekretuar hücreler, transizyonel epitel, endokrin-parakrin hücrelerdir. En önemli hücre grubu sekretuar hücrelerdir. Sekretuar hücreler, prostatik asit fosfataz (PAP) ve prostat spesifik antijenin (PSA) sentezler. Ayrıca sekretuar hücreler androjen reseptörleri barındırır.

Prostat salgısı içinde çinko, sitrat, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve birçok madde barındır. Prostat salgıladığı sıvı süt kıvamında ve alkali bir sıvıdır. Prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize ettiği ve böylece spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini arttırdığı düşünülmektedir [18]. Prostatik asit fosfataz (PAP) metastatik hastalıkta kana salgılanır bu durum hem tanı hem de tedavide kullanılır. Prostat Spesifik Antijen (PSA) ise ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteazdır. PSA'nın işlevi ejakulat pıhtısını eritmekdir. Fakat bunun fertilizasyondaki etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. PSA günümüzde prostat kanseri tarama testinde en önemli belirteç olup, ayrıca hastalığın tedavi ve takibinde kullanılmaktadır. Prostat bezi androjenlerin metabolize edilmesinde önemli rol oynar.

2.4. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

2.4.1.Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri erkek popülasyonunda en sık görülen ürogenital sistem malignitesi iken, akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm sebebi olan malignitedir [22]. Ülkemiz yüzbinde 37,6 ile erkek popülasyonunda en sık izlenen ikinci kanser türüdür. ProstaTURK verilerine göre ülkemizde prostat kanseri yüzbinde 35 görülmektedir [23, 24]. Prostat kanserinin sebep olduğu ölümler eski yıllarda hızlı yükseliyorken, son yıllarda bu oran giderek düşmektedir [25].

Prostat kanseri hastaların yaklaşık yarısında asemptomatiktir. Tanı genelde prostat spesifik antijen (PSA) veye rektal muayenede özelliği olan hastalarda TRUS eşliğinde alınan biyopsinin patolojik değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Dünyanın her yerinde erkeklerde dijital rektal muayene ve PSA tarama testleri ile prostata sınırlı prostat kanseri tanısı konulabilmekte ve prostat kanserine bağlı ölümlerde belirgin düşüşe sebep olmaktadır [25].

Postmortem biyopsilerde prostat kanseri yakalama oranının %15-%70 oranında olduğu gösterilmiştir [6].

2.4.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi

Prostat kanserinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte hem çevresel hem de genetik sebeplerin bir araya gelmesi ile ortaya çıkar. Hastalığa sebep olan etkenler yaş, aile hikayesi, genetik, ırk, hormonlar, vazektomi, diyet ve çevresel faktörler, enfeksiyon ve seksüel aktivite, sigara, alkol gibi sebepler sıralanabilir.

2.4.2.1. Yaş

Prostat kanseri olan hastaların büyük bir kısmı 50 yaş üstü iken, hastaların yaklaşık %75'i 65 yaş üstündedir. Prostat kanseri gelişimi için en önemli risk faktörünün yaş olduğu ortaya konulmuştur [26].

2.4.2.2. Genetik ve Ailesel Yatkınlık

Prostat kanseri ile arasında bağlantı olan en az 9 gen tipi tanımlanmıştır. Bunların içinde BRCA-2 mutasyonu olan erkeklerde kanserin daha sık görüldüğü ve erken yaşlarda ortaya çıktığı ortaya konulmuştur [27]. Ailesel prostat kanseri olan hastalarda 1. Kromozom, 17.kromozom ve X kromozomunda genetik değişiklikler ortaya konulmuştur [27]. Herediter prostat kanser 1(HPC1) 1. kromozomda bulunurken, insan prostat geni X kromozomunda bulunmaktadır [27].

Prostat kanserlerinin %9 gibi bir kısmı gerçek ailesel prostat kanseri grubundadır. Ailesel prostat kanseri; iki ya da daha fazla birinci derece yakını prostat kanseri tanısı almış ve bunlardan da en az ikisinin erken yaşta tanı almış olması ailesel herediter prostat kanseri olarak tanımlanır. Bu hastalar diğer hastalardan 6-7 yıl erken tanı alır. Fakat bunun dışında bir fark bulunmamaktadır [28].

2.4.2.3. Irk

Prostat kanseri beyaz ırk ile karşılaştırıldığında Afrikalı Amerikalılarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Ayrıca bu ırkta prostat kanseri daha kötü seyirlidir [27]. Bu kötü prognozun hormonal değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda genç Afrikalı Amerikalı erkeklerde testosteron miktarının %15 fazla olduğu ve 5-alfa redüktaz enziminin daha aktif olduğu gösterilmiştir [29, 30].

2.4.2.4. Hormonlar

Prostat dokusunun büyümesi ve farklılaşması androjen bağımlı olduğu için prostat kanseri gelişiminde hormonlar önemli rol oynar. Puberteden önce kastrasyon yapılan erkeklerde prostat kanseri gösterilememiştir. Ayrıca siroz hastalarında hiperöstrojenemisi sebebi ile prostat kanserinin az görüldüğü ortaya konulmuştur [31]. 5-alfa redüktaz enzimi testosteronu dihidrotestosterona (DHT) çevirir. 5-alfa redüktaz enziminin inhibisyonu androjen blokajı sağlar ve bu durum iyi huylu prostat büyümesini gerilettiği gibi aynı zamanda prostat kanseri oluşumunu da azaltmaktadır.

Fakat bu durumda prostat kanseri gelişirse çok daha agresif seyir gösterdiği bilinmektedir [32].

2.4.2.5. Vazektomi

Yapılan çalışmalarda vazektomi yapılan hastalarda prostat kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum anti-sperm antikorları, azalmış seminal androjen seviyesi, azalmış prostat sekretuar aktivite ile açıklanmaktadır [31, 33].

2.4.2.6. Diyet ve Çevresel Faktörler

Prostat kanserinde tümör hücreleri diyet ve oksidatif stres gibi dış etkenlerden oldukça etkilenir. Yağlı diyetle beslenme seks hormonu oluşumunu artırır dolaşımda androjenlerin yükselmesi ile sonuçlanır. Yağdan zengin besinlerle beslenenlerde vejeteryanlara göre 1 -2 kat daha fazla prostat kanseri gelişme riski vardır. Karotenoidden zengin besinlerde likopen mevcut olup güçlü bir anti-oksidan özelliğine sahiptir ve prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Amerikaya göç eden Japonlarda kendi ülkelerine göre daha fazla kanser görülmesi yağlı diyet ile açıklamaktadır. Japonya'da soya ürünlerinin fazla tüketilmesi ve Amerikada yağdan ve proteinden zengin beslenme bu durumu açıkladığı düşünülmektedir [34]. Metabolik sendromu olan bireylerde prostat kanserinin riskinin arttığı ve bu durumun artmış insülin direnci ve İnsülin büyüme faktörü-1'in (IGF-1) karaciğerde salınımında artışının yol açtığı düşünülmektedir [35].

2.4.2.7. Enfeksiyon

Uzun süreli inflamasyon kansere neden olabileceği düşünülmektedir. Prostat bezinde inflamasyon oluşmasının nedeni en sık enfeksiyon, daha az oranda idrar reflüsü, diyet ve hormonal bozukluklar sorumlu tutulmaktadır [36]. HPV, sifiliz, gonore enfeksiyonu geçirenlerde prostat kanseri geliştiği daha sık görülmüştür. Çok eşli hastalarda enfeksiyon riskinin arttığı ve kanser riskini artırdığı düşünülürken, ejakülasyonun artması prostattaki patojenlerin atılmasına yardımcı olur ve bu durum prostat kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir [37].

2.4.2.8. Diğer Faktörler (sigara, boy-kilo)

Vücut kitle indeksi 35-40 arasında olan erkeklerin, normal erkeklere göre %34 daha fazla prostat kanserinden öldüğü gösterilmiştir [38].

Sigara içen bireylerde kadmiyum maruziyeti, androjen seviyelerini artırır ve artmış hücresel oksidatif strese neden olur. Bu durumun prostat kanseri gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Fakat aralarında ilişkiyi net gösteren çalışmalar bulunmamaktadır.

2.5. Prostat Kanserinden Korunma

Prostat kanseri yavaş büyüyen bir tümör olup genellikle belirti vermez. Her kanser türünde olduğu gibi erken teşhis ve tedavi hayati öneme sahiptir. Bu sebeple mutlaka belirli periyotlarla PSA kontrolleri yapmak gerekir. Erken teşhis ve tedavi ne kadar önemli ise prostat kanserinden korunmak da o kadar önemlidir. Bu sebeple etiyolojik sebepler dikkate alınarak risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır. Prostat enfeksiyonlarının mutlaka tedavi edilmesi gerekir. İnfalmasyonun durdurulması için nonsteroid anti-infamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. NSAİ ilaçların kullanımı prostat kanseri gelişme olasılığını inhibisyon yolu ile gerçekleştirdiği anlaşılmıştır. Hastaların sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir. Ayrıca vitamin E'nin (Tokoferol) antioksidan özelliğinden dolayı bazı çalışmalarda prostat kanseri gelişimini %32 ve kansere bağlı ölümleri %41 oranında azalttığı gösterilmiştir [39]. Selenyum da antioksidan olup DNA hasarını önlediği ve apoptozisi uyardığı ve kanser oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Domateste likopen mevcut olup güçlü bir anti-oksidan özelliğine sahiptir ve prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.

2.6. Prostat Kanserinde Moleküler Genetik Ve Moleküler Biyoloji

Prostat kanserinin başlangıcında, gelişiminde, seyrinde, metastatik evresinde ve androjen direnci gelişen evrelerinde moleküler değişiklikler bulunmaktadır. Prostat kanseri üç farklı fenotipte karşımıza çıkar; sporadik, ailesel ve kalıtsal. Sporadik

kanserlerde ailesel prostat kanseri öyküsü yok iken; ailesel kanserlerde prostat kanserine yakalanmış birden fazla birinci derece akraba vardır. Kalıtsal kanser ise ailesel prostat kanserinin bir alt türü gibidir ve ard arda üç kuşakta prostat kanseri veya etkilenen iki akrabada prostat kanseri 55 yaşından önce tanı konmuştur [40]. Birçok kaynak ailesel ve kalıtsal prostat kanserlerini tek bir başlık altında kalıtsal prostat kanseri (herediter prostat kanseri) (HPC) olarak bahseder.

Prostat kanserlerinin %85 sporadik olup; yaklaşık %15'i ailesel ve/veya kalıtsal tipte görülmektedir. Ancak 55 yaşından önce tanı konulan prostat kanserlerinin yaklaşık %43'ü kalıtsal tiptedir [41].

2.6.1. Herediter (kalıtsal) prostat kanseri

Herediter prostat kanserli ailelerde yapılan çalışmalarda 1q, 4q, 5p, 7p, 8p, 13p ve Xq kromozomlarında sorunlu bölgelere rastlanmıştır [41]. İlk tanımlanan bölge HPC1 olup; 1q24.25 lokalizasyonunda yer almakta ve **RNASEL** olarak tanımlanmıştır. Kromozom 8p22'de yer alan **MSR1** (Macrophage Scavenger Receptor) herediter prostat kanserinde bildirilen diğer genlerden birisidir [41]. Bu genin inaktivasyonunda prostat kanseri yanında, akciğer, karaciğer ve bağırsak kanserleri de bildirilmiştir [42]. Prostat kanserinde ilk tanımlanan aday gen **ELAC2/HPC2** (elaC homoloh2/hereditary prostat cancer) 17p11 lokalizasyonunda yer alır. ELAC2 mutasyonları nadirdir. Ailesel meme-over kanseri bulunan **BRCA2**(13. Kromozom 13q12) prostat kanseri riskinin kontrol grubuna göre 4,7 kat arttığı tespit edilmiştir [43].

2.6.2. Sporadik Prostat Kanseri

Sporadik prostat kanserinde tümör baskılayıcı genler ve onkogenler rol oynamaktadır.

Tümör baskılayıcı genler (tumor supressor genes); PTEN(10q23) fonksiyon kaybı veya fonksiyon bozukluğu PIN veya yüksek gleason skorlu hastalarda ve ilerlemiş prostat kanseri vakalarında sık görülmektedir [44]. **Mxi1**(10q24-25)

mutasyonu prostat kanseri ile ilişkilidir. **GSTP1** (Glutathione S-transferase P1) gen metilasyonu prostat kanserinde en sık belirlenmiş genetik bozukluktur. Ayrıca **P53**(17. kromozom), **TGF-b1**, **Rb/p16**(13. kromozom), **CDKN1B**(p27/Kip-12. kromozom), **NKX3.1**(8 kromozom), **KLF6**(10. kromozom) mutasyonları tümör gelişiminde rol oynayan diğer tümör baskılayıcı genlerdir.

Onkogenler; C-myc (8. kromozom), **MKP-1**(3. kromozom), **BCL-2**(18. kromozom), **Telomeraz**, **Beta-catenin**, **Ras**(RASSF1A-3. kromozom), **HER**(tyrosine kinase), **TMPRSS2-ERG**(21. kromozom) kanser bozukluklarında kanser gelişimine sebep olan onkogenlerdir.

2.7. Prostat Kanserinin Patolojisi

2.7.1. Prostat Kanserinin Öncül Lezyonları

2.7.1.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

Periferal zon tümörleri için öncül lezyon olarak kabul edilmekte olup, makroskobik olarak tanınması mümkün değildir. Mikroskopide ise duktus ve asinuslar içinde görülen hücre çoğalmalarıdır ve çoğalan hücrelerde prostat kanserindekine benzer nükleer ve nükleoler özellikler gözlenir. İnvaziv kanserden farklı olarak neoplastik transformasyon epitel sınırlıdır ve bazal hücre tabakası kısmen de olsa korunmuştur. 1960 yılında tanımlanmıştır. 1986 yılında gelindiğinde Mc Neal ve Bostwick tarafından kriterleri belirlenmiş ve başlangıçta 3 grupta sınıflanmıştır. Günümüze gelindiğinde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki gruba bölünmüştür. Yapılan çalışmalarda düşük dereceli PIN kanser riski oluşturmadığı için, günümüz patoloji kitaplarında bulunmamaktadır. Yüksek dereceli PIN (HG-PIN) ise preneoplastik lezyon olarak kabul edilmekte olup, prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %4-16 oranında görülmektedir [45]. HG-PIN tanısı konulan hastalarda kanser gelişimi %19-21 oranında bildirilmiştir [46]. İğne biyopsi ile HG-PIN tanısı konulan hastalarda tüm prostatta kanser gelişme riski artmıştır. Patolojik tanısında üçten fazla odakta HG-PIN saptanması riskin yüksek olduğunu gösterir, bu sebeple patoloji raporlarında odak sayısının bildirilmesi çok önemlidir [46].

2.7.1.2. Atipik Asiner Proliferasyon (ASAP)

ASAP, malign benign ayrımının tam olarak yapılamadığı ve atipinin olduğu durumları temsil eder. Prostat iğne biyopsilerinde yaklaşık %5-10 oranında ASAP görülür. ASAP tanısı konulan hastaların tekrar biyopsilerinde %35-50 oranında kansere rastlanmıştır. Bundan dolayı ASAP tanısı konulan hastalarda re-biyopsiler ile tanı doğrulanmalıdır [46].

2.7.2. Prostat Kanserleri

2.7.2.1. Prostat Adenokarsinomu (Asiner Adenokarsinom)

Prostat karsinomlarının %95'i asiner adenokarsinomdur. Prostatın sekretuar hücrelerinden köken alır. Adenokarsinomların %75- 80'i periferik zondan gelişirken %15-25'i transizyonel zondan kaynaklanır. Mikroskobik olarak yapısal, nükleer, sitoplazmik ve intralüminal özelliklere göre tanı konulur [47]. İyi diferansiye tümörlerde neoplastik bezler iyi oluşmuştur, birbirlerinden ayrı tek tek izlenirler. Kalabalık olarak gruplanabilir, nodüller oluşturabilir veya stroma içinde gelişigüzel infiltrasyon göstererek benign bezlerin arasına ilerleyebilirler. Yüksek dereceli kanserde ise kötü oluşmuş veya birbiriyle birleşmiş, bazen kribriform ya da glomeruloid bezler izlenir. İndiferansiye prostatik adenokarsinom, solid tümör tabakaları, tek tek hücreler veya hücre kordonları-dizileri ile karakterizedir. Bezlerin sergilediği bu farklı paternler, gleason derecelendirme sisteminin esaslarını oluşturur. Bazal hücrelerin kaybı, invaziv prostat adenokarsinomu için önemli bir belirleyici özelliktir [48].

2.7.2.1.1. Gleason Skorlama Sistemi

İlk defa 1966 yılında Donald Gleason tarafından tanımlanan ve daha sonra modifiye edilen "Gleason derecelendirme sistemi" şu anda dünyada prostatik adenokarsinomu için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şemasıdır [49, 50]. Bu sistem, tüm analizlerde güçlü ve bağımsız prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik evre, biyokimyasal nüks, metastatik hastalığa progresyon ve

sağkalım gibi tüm klinik sonlanımlarla ilişkilisi bulunmaktadır. İğne biyopsisinde saptanan Gleason derecesi, hasta yönetimini planlamak için rutin olarak kullanılır ve genellikle yeni tedavileri test eden klinik araştırmaların uygunluğunun kriterlerinden biridir. Radyoterapi veya cerrahi gibi spesifik bir tedaviye cevabı tahmin etmek için başvurulan nomogramlara dahil edilir.

Histolojik paternler, nispeten düşük (4x ya da 10x) büyütmede değerlendirilerek bez oluşturma becerisi ve stromadaki büyüme şekline göre en iyi farklılaşandan en kötüye doğru beş temel grade'e ayrılır. En güncel diyagram, ISUP'un 2014 yılında gerçekleştirdiği toplantı kararlarıdır [51]. Bu Dünya sağlı örgütü (WHO) tarafından onaylanmıştır [52].

2.7.2.1.2. Gleason Patern

Patern 1 (Grade 1): Eşit aralıklarla ayrılmış, aynı boyut ve şekildeki yuvarlak asinusların oluşturduğu çok iyi sınırlı nodüllerdir. Günümüzde Gleason 1+1=2 skor prostatik adenokarsinomunun mevcut olmadığı, Gleason'un skor 2 olarak tanımladığı olguların bugün adenozis olarak isimlendirileceği düşünülmektedir.

Patern 2 (Grade 2): İyi oluşmuş, dışa doğru minimal çıkıntılanma sergileyebilse de düzgün sınırlı nodüllerdir. Asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir ancak şekilleri hala yuvarlak ve düzgündür. Gleason skor 3 veya 4 (1+2, 2+1 veya 2+2), TUR-P veya radikal prostatektomi spesimenlerindeki multifokal düşük grade'li tümörlere verilir.

Patern 3 (Grade 3): En sık izlenen paterndir. Özelliği asinusların stroma içinde, çoğunlukla normal duktuslar arasında gelişigüzel dağılmış olmalarıdır, bezler arasındaki mesafe değişkendir, geniş veya dar olabilir. Tümör konturları irregüler girintili çıkıntılıdır.

Patern 4 (Grade 4): Belli belirsiz lümene sahip kötü oluşmuş abortif bezler bu patern altında yer alır. Bezler birleşmiş, ağ şeklinde süngerimsi adalar

oluşturmuşlardır. Kribriform veya glomerüloid şekilli tüm bezler, şekil ve boyut gözetmeksizin patern 4 kabul edilir.

Patern 5 (Grade 5): Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler, hücre kordonları veya glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Komedonekroz sergileyen kribriform bezler de patern 5 olarak değerlendirilir.



Resim 6. Paternleme sistemi 1'den 5'e kadar

Gleason skorunun hesaplanması: Değerlendirilen dokudaki tümörü oluşturan en sık (birincil) grade ve ikinci en yaygın (ikincil) grade matematiksel olarak toplanır ve 2 ila 10 arasında değişen bir rakam bulunur. Bu değer Gleason skoru olarak isimlendirilir (primer grade + sekonder grade = skor). Tümör üniform olarak tek bir patern sergiliyor ise, skora ulaşmak için bu grade 2 ile çarpılır. Bununla birlikte, yüksek dereceli (patern 4 veya 5) karsinom varlığında düşük dereceli patern tümörün %5'inden azını oluşturuyorsa düşük dereceli bileşen skora dahil edilmez. İğne biyopsisi söz konusu ise patern 3, 4 ve 5 içeren tümörde skor, birincil (baskın) grade ve en yüksek grade'in toplanması ile bulunur [53, 54].

Tablo 1. Gleason skorlamasının grup karşılığı

Gleason skor ≤6	Grade Grup 1
Gleason skor 3+4=7	Grade Grup 2
Gleason skor 4+3=7	Grade Grup 3
Gleason skor 8 (3+5, 5+3, 4+4)	Grade Grup 4
Gleason skor 9 (4+5, 5+4) ve 10	Grade Grup 5

2.7.2.2. Asiner Adenokarsinom Varyantları

2016 Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik, köpüksü, müsinöz (kolloid), taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid olarak sıralanmıştır.

Atrofik: Gleason patern 3 tümörlerdir (gleason skor 4+3).

Psödohiperplastik: Gleason patern 3'türler. Patolojik evreleme etkilenmez.

Mikrokistik: Radikal prostatektomi spesimeninde görülme oranı %11'lerdedir. İmmünohistokimyada hemen tüm olgular (%96) AMACR eksprese eder. Gleason patern 3 tümörlerlerdir.

Köpüksü: Gleason skor 6 veya 7'dir, ancak Gleason skor 8-10 da olabilir. Prognozları sıradan adenokarsinom ile benzerlik gösterir.

Müsinöz (kolloid): Prostatik adenokarsinomların %0,3'ünü oluşturur. Gleason skorları çoğunda 7'dir. Yeni çalışmalar bu tümörlerin asiner adenokarsinomlardan daha agresif olmadığını göstermiştir [55].

Taşlı yüzük benzeri: Ender olup, kötü prognozludur.

Pleomorfik dev hücreli: Son derece nadir olup, çok agresiftirler.

Sarkomatoid: Nadir görülen bifazik kanserlerdir. Hastaların yaklaşık yarısı ilk tanı sırasında asiner adenokarsinom olup hormon ve/veya radyoterapi uygulanmış ve ortalama 7 yılda sarkomatoid karsinom gelişmiştir. Prognoz genellikle kötüdür.

2.7.2.3. Non-asiner Adenokarsinom Varyantları

2016 Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre bunlar duktal adenokarsinom, ürotelyal karsinom, skuamöz neoplaziler, bazal hücre karsinomu ve nöroendokrin tümörlerdir.

Duktal adenokarsinom: Tüm prostat karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Obstrüksiyon ve hematüri ile sıklıkla kendini gösterir [56]. Prostatın asiner ve duktal adenokarsinomlarını ayırt eden herhangi bir belirteç olmayıp, duktal adenokarsinomun yayılımı, asiner adenokarsinom ile aynıdır; ancak duktal adenokarsinom testis, penis ve akciğerlere sıçrama eğilimindedir. Duktal adenokarsinom genellikle gleason grade 4 tümördür (Gleason skor 8).

Ürotelyal karsinom: Nadir görülen bir tümör olup, prostatın ürotelyal epitelle döşeli kanalında kendini gösterir [57]. PSA, PSAP, NKX3.1 ve prostein negatiftirler [57].

Skuamöz ve adenoskuamöz karsinomlar: Çok nadir olup genelikle radyasyon veya hormonal terapiden sonra tanı alırlar. Ortalama survey 1 yıl olup kötü prognozlu tümörlerdir [55].

Bazal hücreli karsinom: Son derece nadir görülen prostatın bazal hücrelerinden gelişen kötü huylu bir tümördür. Olguların yaklaşık %15'inde metastaz görülür.

Nöroendokrin karsinomlar: Nadir görülür. Olguların yarısı pür iken yarısında asiner adenokarsinom eşlik eder. %90 olguda nöroendokrin belirteçler (sinaptofizin, kromogranin ve CD56) pozitiftir. Buna karşın, prostatik belirteçler PSA,

PAP, PSMA ve prostein, prostat küçük hücreli karsinomlarının yalnızca küçük bir grubunda immünohistokimyada saptanır [58]. Kötü prognozlu tümörlerdir.

2.7.2.4. Prostatın Mezenkimal Tümöleri

Prostatın fibromuskuler stromasından kaynaklanan tümörler olup, leimyom-leimyosarkom, rabdomyosarkom, soliter fibröz tümör, anjiosarkom ve filloides (prostatik stromal sarkom)dir [59].

2.7.2.5. Prostatın Sekoner Tümörleri

Sekonder tümörler direkt yayılım veya hemato-lenfojen yayılım ile olur. Direkt yayılım ile en sık mesanenin ürotelyal karsinomu, ikinci sıklıkta rektum karsinomu yayılır. Lenfoma ve lösemi prostata metastaz yapan diğer tümörlerdir [60].

2.8. Prostat Kanserinde Klinik Semptomlar ve Bulgular

2.8.1. Semptomlar

Prostat kanseri genellikle yavaş ilerleyen bir tümör olup, ya semptom vermez veya geç semptom verir. Prostat kanseri genelde iyi huylu bir tümör olup bazı türleri hızlı metastaz yapıp kendini gösterirler. Kanserlerin yaklaşık %40'ı tespit edildiğinde prostat dışına yayılmıştır. Semptomlar alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olup çoğu hastalık ile ortak şikayetlerdir. İkileme zamanı ortalama 4 yıl olup ve çoğunluğu perifer zon kaynaklı olduğu için prostat kanseri erken evrede çoğu zaman asemptomatiktir. Semptom varlığı genellikle geç evrelerde ortaya çıkmaktadır. Kemik ağrıları metastaz lehine düşünülür.

Tablo 2. Prostat kanseri belirtileri

Prostat kanseri semptomları
Alt üriner sistem semptomları
Hematüri
Kemik ağrıları
Kilo kaybı ve iştahsızlık
DİC
Hidronefroz
Empotans
Patolojik kemik kırıkları
Alt ekstremitede ödem
Hematospermi
Erektil disfonksiyon
Priapizm

2.8.2. Bulgular

2.8.2.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Mutlaka her hastada yapılması gereken birinci basamak fizik muayene şeklidir. Lokal yayılımı değerlendirmede önemlidir. PRM'de prostatın düzensiz ve sert olması kanseri düşündürür ve hastayı ileri tetkik etmek gerekir. Fakat PRM'de prostatın normal olması prostatta kanser olmadığı anlamına gelmez. Periferal zon yerleşimli hacmi 0.2 ml'den büyük prostat kanserlerinin çoğu PRM'de ele gelir ve ileri inceleme gerekir. Kanser tanısı olan hastaların yaklaşık %18'inde PSA'dan bağımsız şüpheli PRM ile biyopsi endikasyonu konulmuştur [60]. Prostat kanseri riskinin yüksek olduğu hastalarda PSA değerine bakılmaksızın prostat biyopsisi bu hastalara önerilmelidir. PRM'nin pozitif prediktif değeri yaşa, ırka ve PSA seviyesine göre değişmekte olup, PSA seviyesi 0-1, 1.1.- 2.5, 2.6-4 ng/ml arasında olan beyaz erkeklerde sırasıyla %5, %14 ve %29 dur [61].

2.8.2.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat kanseri taraması, tedaviye cevap ve hastalığın izleminde kullanılır. Asit fosfataz, Gutman tarafından 1938 yılında tariflenmiş olup belirlenen ilk tümör belirtecidir. Fakat prostata spesifik olmayıp kemik, karaciğer, böbrek gibi organlardan da sentezlenmesi kullanımını sınırlamıştır. 1979 yılında Wang ve arkadaşları PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermiş, 1980 yılında Papsidero ve arkadaşları prostat kanserinde serumda PSA varılığını ortaya koymuştur [62, 63]. PSA 1990'lı yıllardan sonra prostat kanseri tanısını ortaya koyma ve tedavi sonrası izleminde kullanılmaya başlanmış ve halen tüm dünyada en yaygın kullanılan belirteçtir.

PSA 19q13,4 geninde yer alır. PSA semenin likefaksiyonunu sağlar. Prostat bezinin asiner hücreleri ile duktal epitelden salgılanır. Semen serumdan yaklaşık 100 kat daha fazla PSA bulundurur [64].

Serum PSA yükselmeleri prostatik doku bütünlüğünün bozulması ile olur PSA seviyelerinin yükselmesi prostat kanserinde olduğu gibi diğer prostat patolojilerinde (prostatit, BPH) ve çeşitli prostat manüplasyonlarında da olabilir [65].

PSA'nın en önemli problemi organ spesifik olmasıdır ve prostat kanserinde özgüllüğü düşüktür [66]. PSA, prostat dokusu dışında düşük konsantrasyonlarda paraüretral ve perianal sentezlenmektedir. PSA'nın apokrin ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde de gösterilmiştir.

2.8.2.3. Yaşa özgü PSA

Yaşlı popülasyonda BPH giderek artar ve kabul görülen PSA aralığı (0-4ng/ml) yanlış yorumlamalara sebep olur. Bunun sonucunda çalışmalar yaşa özgü PSA'ya yönelmiştir. Bu yöntem sayesinde gençlerde daha doğru tanı ve erken tedavi şansı artmışken, yaşlı popülasyonda özellikle 60 yaş üstü hastalarda gereksiz tanı ve tedavi yükünü azaltmıştır [67].

Tablo 3. Yaşa bağlı belirlenmiş PSA aralıkları

Yaş	PSA (ng/ml)
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
70-79	0-6.5

2.8.2.4. PSA dansitesi (PSAD)

PSA düzeyinin transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat volümüne oranlanmasıyla elde edilir. Hesaplanan değer >0,15 ise prostat malignitesine, <0,15 ise BPH'ı akla getirmelidir [68]. Kalish ve arkadaşlarının geliştirdiği bir yöntem olan "transizyonel zon PSA dansitesi'' TRUS ile ölçülen transizyonel bölge hacmi esas alınarak ölçülmüş ve tPSA/TZ >0.35 ise kanser ihtimali daha fazla artmış olarak bulunulmuştur [69].

2.8.2.5. PSA Kinetikleri

PSA velositesi, PSA düzeyindeki yıllık artış olarak tanımlanır. İkilenme zamanı eksponansiyel artış olarak tanımlanır.

2.8.2.6. PSA izoformları

Serbest PSA: Dolaşımdaki katalitik aktif moleküldür. Total PSA'nın %5-35'ini oluşturur. Prostat kanseri tanısı olan hastalarda serbest/total PSA oranlarının düştüğü görülmüştür [70]. Serbest PSA ölçümü ile total PSA'nın normal değerlerde olan hastalarda hastalığı yakalama duyarlılığını artırmak, PSA'nın 4-10 ng/ml aralığındaki olgularda kullanımı biyopsi sayısını azaltır ve özgünlüğü artırır.

ProPSA: p2PSA olarak da adlandırılan molekül bir PSA proenzimidir. Prostate Health İndex (PHI) skoru serbest PSA(sPSA), total PSA(tPSA) ve p2PSA kullanılarak yapılan bir hesaplama olup, PHI skorunun yüksekliği, tümörün

agresivitesi ile ile korele olduğu ve PSA 2-10 ng/ml iken tanının doğruluğunu artırdığı bildirilmiştir.

4 Kallikrein testi (4KSkroru): tPSA, sPSA, intact PSA ve human-kallikrein ilişkili peptidaz-2 kullanılarak elde edilen PHI benzeri bir skorlama sistemi olup gleason skoru 7 ve üzerinde PCa ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

2.8.2.7. Biyoberliteçler

Prostat kanser antijen 3(PSA3): PCA3 prostat kanser dokusunda yüksek oranda eksprese olan ve prostat masajı sonrası idrar örneğinde tespit edilen mRNA yapısında bir biyobelirteçtir. PCA3 skoru idrardaki PCA3 mRNA/PSA mRNA ifade etmektedir. Rutin kullanımı yoktur.

ConfirmMDx: Biyopsideki benign prostat dokusunda yapılan doku bazlı genetik incelemedir. Rutin kullanımı yoktur.

European urology association(EAU) klavuzunda PHI, PCA3, 4kSkorunu içeren testler tanı aşamasında kanıt düzeyi düşük olarak değerlendirilmekte ve kullanımları zayıf öneri olarak yer almaktadır. ConfirmMDx testi ise tanı ve negatif biyopsi sonrası tekrarlayan biyopsi kararını vermede kullanımı önerilmektedir.

2.9. Prostat Kanserinde Tarama

Prostat kanseri taramaları tek başına serum PSA ölçümleri veya parmakla rektal muayene (PRM) ile kombine edilmektedir. Prostat kanseri ile ilgili güncel yaklaşımlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4. Prostat kanseri taramasında güncel kılavuz önerileri

	İlk PSA ölçümü ne zaman yapılım?	**Kimlere, hangi aralıklarla devam edelim?**	**Takibi ne zaman sonlandıralım?**
EAU	• 50 yaş • 45 yaş aile öyküsü pozitif veya siyah ırk	• 40 yaş PSA>1 ng/ml • 60 yaş PSA>2 ng/ml ise 2 yılda bir • Risk grubunda değil ise 8 yıl ertele	• Yaşam beklentisi <15 yıl ve performansı kötü hastalarda sonlandırılabilir.
AUA	• 55 yaş • 40-54 yaş aile öyküsü pozitif veya siyah ırk	• Taramaya devam etmek isteyenlerde 2 yılda bir • >60 yaş PSA<1 ng/ml ise aralık açılabilir (4 yıl)	• Yaşam beklentisi <10-15 yıl veya • 70-75 yaş PSA<3 ng/ml veya • >75 yaş
NCCN	• 45-75 yaş arası sağlıklı erkekler	• PSA <1 ng/ml ise 2-4 yılda bir • PSA 1-3 ng/ml ise 1-2 yılda bir	• Yaşam beklentisi olmayan >75 yaş

2.10. Prostat Kanserinde Görüntüleme

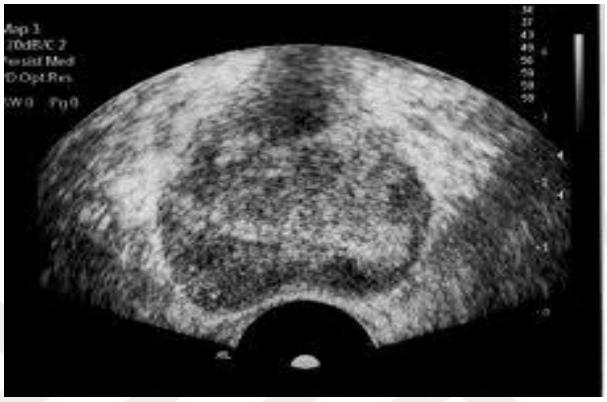
2.10.1. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS'un avantajları ucuz bir görüntüleme yöntemi ve eş zamanlı görüntü sağlamasıdır. Dezavantajı ise özellikle kişiye bağımlı olmasıdır [71].

Prostat biyopsisinde ve tedavide sık kullanılır. Fakat teşhis ve kanserin lokalizasyonunda sınırlı bilgi sağlar [72]. USG'de hipoekoik odakların %52,7'si kanser lehine yorumlanırken, %72'si negatif olarak değerlendirilir [72]. Prostat kapsülünde izlenen düzensizlikler ve kapsülü aşan lezyonlar ekstrakapsüler yayılımı akla getirmelidir [73]. TRUS ile yapılan biyopsinin yanlış negatiflik oranları yüksektir. Mikrodalgaların kullanıldığı kontrastlı ultrason damarları değerlendirmede daha efektiftir. Kontrastlı US ile kanser yakalama oranları artarken yalancı negatiflik oranları düşmektedir [74].

Elastografide prostatın elastikliği ve sertliğine bakılır. Sertlik kanser için daha risklidir [75].

TRUS ile yapılan random biyopsiler prostat kanseri tanısı konulmasında günümüzde hala altın standart yöntemdir [76]. TRUS ile alınan biyopsilerde standart 10-12 kor biyopsi alınmaktadır [77]. TRUS ile biyopside yanlış negatiflik oranlarını %35'lere kadar gösteren çalışmalar mevcuttur [76, 78, 79]. Bu durum üroloji camiasını, kanser tanısı için yeni görüntüleme yöntemleri üzerinde çalışmaya zorlamıştır.



Resim 7. TRUS'da prostat görünümü

2.10.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT'nin prostat kanserinin tanı ve evrelemesinde yeri sınırlıdır. Bazı uzak organ metastazlarında kullanımı faydalı olabilir. Özellikle kemik ve uzak organ metastazlarında ve lenf nodu varlığında kullanılabilir [80].

BT ile özellikle sintigrafinin arada kaldığı lezyonlarda blastik ve litik kemik lezyonları ortaya konulabilir ve malignite ayrımı yapılabilir [72].

2.10.3. Multiparametrik Prostat MRG (Mp-MRG)

Gün geçtikçe kullanımı yaygınlaşmaktadır [81]. Anatomik T2A sekansı Mp-MRG'nin en önemli bölümünü oluşturur. Günümüzde T2A sekanslara dinamik kontrastlı MRG, difüzyon MR (DWI) veya MR spektroskopi (MRS) den en az 2 fonksiyonel MR ile birlikte kullanılan Multiparametrik MR (Mp-MR) tercih edilmektedir [82].

Biyopsiden sonra kanama ve inflamasyon tanıyı zorlaştırır. Bundan dolayı biyopsi işleminden en erken 6 hafta sonra Mp-MRG çekilmelidir [9].

Mp-MRG 0.5 cc'den büyük tümörlerde %93 duyarlılık ve %98 negatif prediktif değer ile oldukça başarılıdır [83].

Dinamik MRG, prostat bezinin kanlanması ve yeni damar yapılanmasını gösterir. Bu durum tümörün lokal sınıflamasında ve lokalizasyonun belirlenmesinde oldukça önemlidir [84].

Metastatik lenf nodlarını göstermede MR güvenilirliği düşüktür çünkü lenf nodlarının yalnızca %30'u 8 mm'den büyüktür [85].

TRUS eşliğinde yapılan biyopsiler negatif gelir ve şayet PSA yüksekliği devam ediyorsa Mp-MRG çekilmeli ve MR klavuzluğunda biyopsi önerilmektedir [86].

PI-RADS Versiyon 2 (V2)

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), prostatın MRG ile değerlendirilmesi ve standardizasyonu için 2012'de Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) adında kılavuz yayınlamış ve 2014 yılında PI-RADS v2 yayınlanarak son hali ortaya konulmuştur [9].

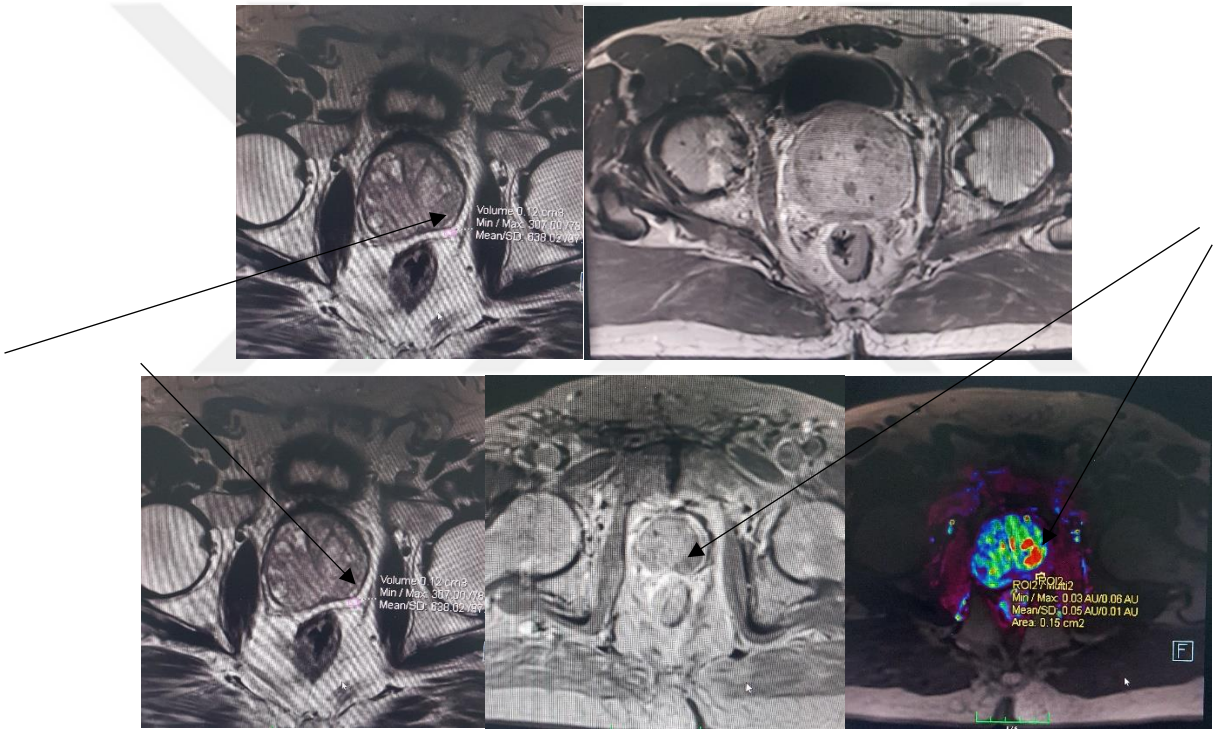
Prostat kanseri ile ilgilenen tüm tıp dallarının ortak bir dil kullanabilmesi için tanı ve tedavinin ortak bir karara bağlanması için PI-RADS V2'de prostat 36 bölgeye, veziküla seminalisler 2, eksternal sfinkter bir bölge toplamda 39 bölgeye ayrılmıştır.

PI-RADS v2, Mp-MR'ın standardizasyonu için ve patologlar ile korele çalışmak için ''klinik olarak anlamlı kanser (KOAK)'' tanımlanmıştır. KOAK diyebilmek için gleason 7 ve üstünde olan kanserler(3+4, belirgin fakat baskın olmayan Gleason komponent 4), ve/veya 0,5 cc ve üstünde kanser hacmi, veya ekstraprostatik uzanım olması gerekmektedir [87].

Tablo 5. PI-RADS v2'ye göre risk sınıflandırma

1	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali çok düşük.
2	Klinik olarak anlamlı hastalık ihtimali düşük.
3	Klinik olarak anlamlı kanser şüpheli.
4	Klinik olarak anlamlı kanser olması yüksek.
5	Klinik olarak anlamlı kanser olması çok yüksek.

PI-RADS 4,5 lezyonlarda biyopsi yapma ihtiyacı vardır. PIRADS 2,3 lezyonlar olduğunda laboratuvar ve klinik bulgular, hekim ve klinik tercihi, ön plana çıkmaktadır. Gelecekte PI-RADS'ın gelişmesi ve yeni versiyonları ile hekimlere sunulan avantajlar giderek artacaktır [87].



Resim 8. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD Arşivi: Mp-MRG'de prostat görünümü ve oklarla gösterilen PI-RADS 4 lezyon

2.11. Prostat Biyopsisi

2.11.1. İlk Biyopsi

Prostat kanseri tanısı US eşliğinde prostat biyopsisi yapılarak konmaktadır. Çoğunlukla transrektal yol klasik yaklaşım haline gelmişken, tranperineal yol da tercih edilebilmektedir.

Biyopsi kararını vermeden önce özellikle sınırda PSA değerlerinde mutlaka birkaç hafta sonra ölçüm tekrarlanmalıdır. Biyopsi kararı verilmeden önce PSA yüksekliğine sebep olan diğer durumlar sorgulanmalı ve göz önünde bulundurulmalıdır.

Prostat biyopsisinin kesin endikasyonları

1. PSA yüksekliği: EAU kılavuzu sınır belirtmeksizin yükselen ve yüksek kalan değerleri yeterli görürken, NCCN ve ESMO kılavuzunda 3 ng/ml üzerinde biyopsi önerilmekte.
2. PRM'de anormal bulgular olması
3. Velositesinin yıllık>0.75 ng/ml

Prostat biyopsisinin relatif endikasyonları

1. Total PSA gri zonda ve s/t PSA oranı <%20 olması
2. Pro-PSA/f PSA>%1,8 olması
3. Başarısız RT sonrasında rekürrensin belirlenmesi

EAU, NCCS ve ESMO kılavuzlarında biyopsi US eşliğinde transrektal veya transperineal en az 10-12 odaktan yapılması önerilmektedir.

2.11.2. Tekrarlayan Biyopsiler

Prostat biyopsisi yapılan ve negatif gelen hastalarda tekrar biyopsiler tartışmalı olup, PSA dansitesi, kinetikleri ve izoformları ile biyobelirteçlerin kullanımı, radyolojik görüntüleme yapılması, rutin tarama programına devam edilmesi ve biyopsinin tekrarlanması yapılacaklar arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda re-biyopsilerde kanser yakalama oranları %10-20 arasında saptanmıştır [88]. İlk yapılan biyopside transizyonel zon örneklemesi düşük tanı oranları nedeniyle önerilmezken, tekrar yapılan biyopsilerde bu zondan biyopsi yapılması önerilir.

Patolojisi HGPIN gelen hastalarda tekrar biyopsi gerekliliği ile ilgili yapılan bir çalışmada, ilk biyopsilerinde HGPIN saptanan 100 hasta ile HGPIN olmayan 112

hastanın tekrar biyopsi sonuçlarını karşılaştırılmış ve HGPIN grubunda %35, diğer grupta ise %13 saptanılmıştır [89]. Yapılan bir başka çalışmada re-biyopsilerde odak sayısının 3'ten fazla olmasının %75 kanser varlığı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [90]. Güncel bilgilerimiz tek odak HGPIN'in tekrar biyopsi için endikasyon olmadığı fakat çok sayıda odakta HGPIN olması rebiyopsilerin yapılması gerektiği doğrultusundadır. İlk biyopside ASAP saptanan olguların %23-51'inde ikinci biyopsilerinde prostat kanserine tanısı konulmuştur. ASAP tanısı konulan hastaların %25-30'unda ASAP odağından farklı bölgede, %17'sinde ise transizyonel zonda kanser geliştiği ortaya konulmuştur [91]. ASAP tanısı konulan hastalardan 3- 6 ay sonra tekrar biyopsi alınması önerilmektedir.

Tablo 6. Kılavuzlarda önerilen tekrar biyopsi endikasyonları

	Tekrar biyopsi endikasyonları	**Biyobelirteçler**	**Radyolojik görüntüleme**
EAU	-Yükselen veya yüksek kalan PSA -ASAP -3 odak ve üzerinde HGPIN -HGPIN yakınında atipik gland varlığı -intraduktal karsinoma -pozitif mp MRG varlığı	-Negatif biyopsi sonrasında tanısal avantaj sağladığı düşünülse de verilerin kısıtlı olması sebebi ile 4Kscore, PHI, PCA3 veya ConfirmMDx rutin kullanımı önerilmemektedir.	-Negatif biyopsilere rağmen klinik şüphe devam ederse mpMRG önerilmektedir.
NCCN	-multiple odakta HGPIN -Atipik kanser şüphesi	-Yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda negatif biyopsi sonrasında sPSA, 4Kscore, PHI, PCA3, ConfirmMDx testleri önerilmekte.	-Negatif biyopsi sonrası hedefe yönelik biyopsi amacıyla kullanımı önerilmektedir.
ESMO	-Yükselen PSA -Şüpheli PRM -Anormal mpMRG -ASAP -Yaygın HGPIN	-Tanı aşamasında biyopsi kararı verirlen %sPSA kullanımını önermekte.	-Tekrar biyopsi öncesinde MR füzyon biyopsi anlayışıyla hedefe yönelik biyopsi amacıyla önerilmekte

4Kscore: 4 Kallikrein testi, PHI: Prostate Health İndex, PCA3: Prostat kanser antijen 3, ConfirmMDx: Doku bazlı genetik inceleme

2.11.3. Saturasyon Biyopsi

Aynı teknik ile ortalama 24-28 kor alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda önceki patolojisi negatif gelen fakat PSA yüksekliğinin devam ettiği 161 hastaya saturasyon biyopsi yapılmış, 66'sında (%41) kanser rapor edilmiştir. ASAP rapor edilen 13 hastanın 10 tanesinde, HGPIN raporlanan 12 hastanın 4 tanesinde kanser raporlanmıştır [92].

2.11.4. Prostat Biyopsisinin Komplikasyonları

Dikkatli bir hasta hazırlığı ve uygun antibiyoterapi yapıldığında komplikasyonlar genelde minör komplikasyonlar olur. Periprostatik anestezi ile ağrı ve rahatsızlık en aza indirilir. En sık görülen komplikasyonlar tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin en sık komplikasyonları

Minör komplikasyonlar	**%**
Hafif hematüri	%60
Tekrarlayan hafif hematüri	%16
İdrar yolu enfeksiyonu	%11
Hematospermi	%10
Ciddi ağrı ve rahatsızlık	%8
Israrcı dizüri	%7
Ateş	%3
Vaso-vagal ataklar	%3
Rektal kanama	%2
Şiddetli hematüri	%0.7
Majör komplikasyonlar	
Ürosepsis	%0.1
Girişim gerektiren rektal kanama	%0-0.1

2.11.5. TUR-P Sonrası Saptanan Prostat Kanseri

BPH tanısı ile opere edilen ve TUR-P spesmenlerinde insidental prostat kanseri tanısı konulan hastalarda saptanan tümörün hacmi, rezeke edilen spesmenin hacminin %5'inden az ise T1 a, daha fazla ise T1b olarak sınıflandırılır. T1a tümörler izlem önerilirken, T1b tümörlerde, cerrahi seçenek ön plandadır [93]. TUR-P sonrası radikal prostatektomi yapılan hastalarının patoloji spesmenleri incelendiğinde %20 olguda belirgin hacimde kanser saptanırken, %80 hastada minimal kanser saptandığı ya da rezidüel tümöre rastlanmadığı ortaya konulmuştur [93].

2.12. Prostat Kanserinde Evreleme

Kanserin organa sınırlı olma, bölgesel lenf bezlerine yayılma ve metastaz yapma özelliklerine göre değerlendirilmesidir. Prostat kanseri evrelemesinde American Joint of Committe on Cancer (AJCC) tarafından güncellenen TNM 7 sistemi baz alınmaktadır.

Tablo 8. AJCC Prostat Kanseri TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T Evresi) Klinik
TX Primer tümöt değerlendirilemez
T0 Primer tümöre ait kanıt yok
T1 Klinik olarak saptanamayan, görüntülenemeyen veya palpe edilemeyen tümör
T1a Rezeke edilen dokunun %5 ve altında insidental olarak histolojik tümör saptanması
T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında histolojik tümör saptanması
T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması
T2 Prostata sınırlı tümör
T2a Bir lobun yarısını veya daha azını kapsayan tümör
T2b Yalnız bir lobun yarısından fazlasını kapsayan tümör
T2c Her iki lobu kapsayan tümör
T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör
T3a Tek veya çift taraflı ekstrakapsüler yayılım
T3b Tümör seminal vezikülü tutmuş
T4 Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu yapılara (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar, pelvik duvar) yayılmış

Bölgesel Lenf Nodları (N evresi) Klinik
NX Bölgesel Lenf nodu değerlendirilemedi
N0 Bölgesel Lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodları metastazı var

Uzak metastaz (M evresi)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var
M1a Bölgesel omayan lenf nodu(nodları)
M1b Kemik(kemikler)
M1c Diğer bölgeler

2.12.1. T Evresi

Tedavi planı için T evresi çok önemlidir. Tümörün intrakapsüler (T1-2) ektrakapsüler (T3-4) olduğu bilinmelidir. PRM tümörün evresini ortaya koymada yetersiz kalıp, yapılan bir çalışmada hastaların %50'den az kısmında pozitif PRM ile patolojik evre bağlantı olduğu görülmüştür [94]. Küratif tedavi planlanan hastalarda ileri inceleme yapılmalı ve T evresi ortaya konulmalıdır. PSA kanser spresifik

olmadığı için serum PSA yüksekliği ile tümörün sınıflaması arasında bir bağlantı kurulamamıştır [95]. Ama total PSA, biyopsideki gleason derecesi ve tümörün T evresi patolojik sınıflamayı belirlemede bireysel parametrelerden daha kıymetli olduğu ortaya konulmuştur [96]. TRUS PRM ile karşılaştırıldığında özellikle organa sınırlı tümörlerde bir üstünlüğünün olmadığı ortaya konulmuştur [97, 98].

Veziküla seminalis invazyonu lokal nüks ve tedavide oluşacak başarısızlığı göstermede önemlidir. Veziküla seminalis biyopsisi ameliyat öncesi evrelemenin tespitinde kullanılabileceğini savunan yayınlar var [99]. Prostat biyopsisinde kanser yüzdesi ve tümör tutulumu olan biyopsi kor sayısının; cerrahi sınır pozitifliği, veziküla seminalis invazyonu ve organa sınırlı olmayan hastalığın en güçlü belirleyicileridir [100].

2.12.2. N Evresi

Nodal evreleme tedavi planını değiştirecekse yapılmalıdır. PSA yüksekliğinde, cT2-T3b evre, biyopside kötü diferansiye tümör, perinöral invazyon ve gleason patern 4 varlığı artmış nodal metastaz riski ile ilgisi ortaya konulmuştur [101]. Bu durumlarda nodal tarama yapılmalıdır.

PSA'nın 20 ng/ml altında olması, evrenin T2a altında olması ve gleason skorunun 6'nın altında olan hastalarda küratif tedavi öncesi N-evrelemesine gerek yoktur. Güncel literatürde pelvik lenf nodu metastazını değerlendirmede BT üstün bulunmuştur [85]. Düşük risk grubundaki hastalara MR ve BT ile tarama yapılması önerilmemektedir. Ga-68 PSMA Pet-BT halen araştırılma aşamasında olup yapılan çalışmalarda duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bulunulmuştur [102]. Altın standart yöntem lenfadenektomidir.

2.12.3. M Evresi

Prostat kanseri uzak metastazını ilk olarak ve sıklıkla kemiklere yaptığı için, M evrelendirilmesi yapılırken geleneksel olarak kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Alkalen fosfatazdaki yükselme %70'lerde kemik metastazlarına işaret etmektedir.

Aynı anda PSA yüksekliği ile beraberliğinde tanı oranını %98'lere varmaktadır [103]. Kemikler dışında prostat kanseri en sık uzak lenf nodları, akciğer, karaciğer, beyin ve deriye metastaz yaptığı gösterilmiştir [104]. PSA 100 ng/ml üzerinde olan hastalarda PSA'nın uzak organ metastazının indikatörü olduğu gösterilmiş ve %100 prediktif değeri olduğu ortaya konulmuştur [104]. PSA 20 ng/ml altındaki hastalarda rutin kemik taramasına gerek yoktur [105]. Kolin Pet-BT kemik metastazlarını saptamada en yüksek özgüllüğe sahip görüntüleme yöntemidir [102].

EAU kılavuzunda kanser evrelemesi ile ilgili öneriler; Tüm risk gruplarında görüntüleme tedaviyi değiştirecekse yapılmalı. Tüm risk gruplarında ön evrelemede Pet-BT kullanımı önerilmemektedir. Düşük riskli kanserde evreleme için görüntüleme önerilmez. Orta riskli kanserde gleason patern baskınsa kemik tarama ve abdominopelvik BT/MRG önerilmektedir. Yüksek riskli/lokal ileri prostat kanserinde lokal evreleme için mp-MRG ve metastaz incelemesi için kemik sintigrafisi ve abdominopelvik BT önerilmektedir.

Tablo 9. Prostat kanserinde lokal ve lokal ileri evre için EAU risk sınıflaması

Düşük risk	**Orta risk**	**Yüksek risk**	
PSA<10 ng/ml ve Gle Skor<7 ve cT1-2a	PSA -20 ng/ml veya Gle skor 7 veya cT2b	PSA>20 ng/ml veya Gle skor>7 veya cT2c	Tüm PSA düzeyleri Tüm Gle skorları cT3-4 veya cN+
Lokalize hastalık			**Lokal ileri hastalık**

2.13. Prostat Kanseri Lokalize Hastalıkta Tedavi

Lokalize prostat kanserinde kullanılan tedaviler

1-İzlem

- Bekle gör
- Aktif izlem

2-Radikal prostatektomi

3-Eksternal radyoterapi

- Konvansiyonel radyoterapi
- 3 boyutlu doz ayarlı radyoterapi

4-Brakiterapi

5-Ablatif tedaviler

- Krioablasyon
- Radyofrekans ablasyon
- Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU)

5-Primer hormonal tedavi

2.13.1. Bekle Gör (Watchful waiting)

Ertelenmiş veya semptomatik tedavi olarak bilinir. Hastalık ile ilgili semptom meydana getiren lokal veya sistemik sonuçlar klinik oluşturana dek hastanın izlenmesine denir. Kısa yaşama öngörüsü, ileri yaş hastalarda, agresif olmayan tümörlerde uygulanabilir.

2.13.2. Aktif İzlem (Active Surveillance)

Primer tedavinin kanserin progresyonunu gösteren biyokimyasal ve histolojik belirtiler ortaya çıkana kadar ertelenmesidir. Prostat kanserinin yavaş seyirli bir tümör olması, gereksiz tedavi ve maliyetlerden kaçınmak için aktif izlemi bir seçenek olarak sunmuştur.

Aktif izlem uygulanacak hastalar; T1-2a evresinde hastalar, PSA'nın 10 ng/ml'nin altında olması, biyopsi gleason skorunun 6 ve altında olması, 2 kor altındaki tutulumlar ve korun %50'sinden azında tutulum olmasıdır.

Aktif izlem sırasında biyopside gleason paterni 4 ya da 5 varsa, ikiden fazla kor tutulmuşsa, bir korda %50'den fazla tutulum varsa, hasta isteği varsa küratif tedavi planlanmalıdır.

Aktif izlemdeki hastaların PRM ve PSA ile her 3-6 ayda bir, prostat biyopsisi ile her 1-2 yılda bir değerlendirilmeleri gerekir [106].

Yapılan PIVOT araştırmasında 10 yıl izlem uygulanmış ve düşük risk grubunda hastaların prostat malignitesinesinin sebep olduğu ölümler düşük izlenmiş (%3,4) ve cerrahinin "watchful waiting" den üstün olmadığını göstermiştir [107].

Tablo 10. Aktif izlem ve bekle Görün karşılaştırılması

	Aktif izlem	**Bekle gör**
Tedavi amacı	Küratif	Palyatif
İzlem	Önce tanımlanmış şekilde	Hastaya özgü
Kullanılan araçlar	PRM, PSA, rebiyopsi, mpMRG	Belirli değil
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Amaç	Surveyden ödün vermeksizin tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak	Tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmak
Öneriler	Sadece düşük riskli hastalarda	Tüm evrelerki hastalara uygulanabilir

2.13.3. Primer Hormon Tedavisi

Primer andojen deprivasyon tedavisi (ADT), komorbiditesi nedeniyle küratif tedavi yapılamayan veya küratif tedaviyi tercih etmeyen hastalar için uygun olabilir.

2.13.4. Kriyoablasyon

Prostat dokusunun dondurularak yok edilme işlemidir. Potansiyel avantajları minimal invaziv olması, radyasyona maruz kalınmaması, cerrahi risk olmaması, tedavinin tekrarlanabilir olması olarak sıralanabilir.

2.13.5. Radyofrekans Ablasyon

Prostat dokusunun 38 derecenin üstüne kadar ısıtmak, dokuda non-selektif yıkım yapar. Prostatın daha az ısıtıldığı ve hipertermi olarak adlandırılan durumda ise

kanser hücrelerinin selektif olarak öldüğü düşünülmektedir. Bu tedavi yöntemlerinin uzun dönem sonuçları belli değildir.

2.13.6. Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU)

Akustik enerji sayesinde prostatta ısı oluşturur. Bu sayede lezyonların veya prostatın ablasyonu meydana gelir. HIFU enerjisi noniyonize olup, gerektiğinde tekrarlanabilir. Bu tedavide prostat hacminin 40 cc üzerinde olmaması gerekir.

2.13.7. Radikal Prostatektomi

2.13.7.1. Retropubik Radikal Prostatektomi (RRP)

Radikal prostatektomi prostat kanseri için ilk uygulanan tedavi yöntemidir. 100 yıla aşkın süredir uygulanmaktadır. Radikal prostatektomi üretra ile mesane arasında tüm prostat dokusunun seminal veziküllerle birlikte negatif cerrahi sınır bırakılacak şekilde çıkarılmasıdır. İlk cerrahi Young tarafından perineal yaklaşım ile yapılmışken, Memmelaar ve Millin ise ilk retropubik yolla yapmıştır [108, 109]. T3N0M0 evresine kadar, yaşama beklentisi 10 yıldan fazla olan hastalara RP yapılabilmekle birlikte hastaya ve hastalığa ait risk faktörleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [110].

Hastaya ait faktörler arasında hayat beklentisi (en az 10 yıl olmalı), komorbiditeleri (diyabet, koroner arter hastalığı, obezite), hastanın komplikasyonları kabul etmesi ve tedavi seçeneklerine ulaşılabilirlik olarak sayılabilir. Hastalığa bağlı faktörlerin başında ise klinik önemi ve yaygınlığının bilinmesidir.

Enflamasyonu azaltmak cerrahiyi kolaylaştırmak ve nörovasküler demedin (NVD) korunmasını kolaylaştırmak için biyopsiden 6-8 hafta sonra cerrahi yapılmalıdır [111].

Radikal prostatektomi için en uygun adaylar 60 yaş altı, anestezi açısından risk taşımayan ve organa sınırlı prostat kanseri olan hastalardır.

Retropubik yaklaşımın perineal yaklaşımdan bazı üstünlükleri vardır. Bunlar cerrahın anatomiye daha hakim olması, rektal hasarın az olması, lenfadenektominin yapılabilmesi ve ekspojurun iyi olması avantajlarıdır. Ekspojur sayesinde NVD'ler görülür ve rahat korunabilmekte ve pozitif cerrahi sınır daha az görülmektedir [112]. Perineal yaklaşımda ise dorsal ven kompleksi ve anterior fibromusküler stromaya genellikle ulaşılmaz anteriorda cerrahi sınır pozitifliği kalma riski her zaman vardır. Ayrıca perineal yaklaşımda lenf nodu disseksiyonu genelde mümkün olamamaktadır [112].

Radikal prostatektominin amacı cerrahi sınır negatifliği, üriner kontinansın korunması ve erektil fonksiyonun korunması veya mümkün olduğunca erken gelmesini sağlamaktır.

2.13.7.2. Perineal Radikal Prostatektomi (PRP)

Bu yaklaşımı ilk olarak tanımlayan ve 1867 yılında yayınlayan Alman Cerrah Billroth'dur. Perineal anatomiyi iyi bilen cerrahlar için perineal yaklaşım iyi bir seçenektir. Perineal yaklaşımda dorsal ven kompleksi ve anterior fibromusküler stromaya genellikle ulaşılmaz anteriorda cerrahi sınır pozitifliği kalma riski her zaman vardır. Kan kaybı ve operasyon süresi, retropupik yaklaşıma göre daha azdır. Dezavantajları ise pelvik lenfadenektominin bu insizyon ile mümkün olmaması, rektal yaralanma oranının yüksek olması ve nadir de olsa fekal inkontinanstır [112].

2.13.7.3. Laparoskopik Radikal Prostatektomi (LRP)

Laparoskopik cerrahi minimal invaziv cerrahi olması sebebi ile, geleneksel açık cerrahiden daha az morbiditesinin olması ve iyileşmenin kısa sürmesi ile cerrahlar ve hastalar tarafından tercih edilen bir yaklaşımdır. Bunun yanında öğrenme eğrisinin uzun olması ve ehil ellerde yapılmadığında komplikasyonlarının daha fazla olması dezavantajlarıdır.

LRP uygulanması en uygun hasta grubu T1,T2 evre, PSA<10 ng/ml olan, komorbiditeleri az olan, yaşam beklentisi 10 yıl ve üzerinde olan ve aşırı obez olmayan (BMI <30 kg/m²) hastalardır [113].

Yapılan çalışmalarda LRP sonrası pozitif cerrahi sınırın kanserin evresinden etkilendiği ve %2,1 ile 60 oranında değişkenlik gösterilmiş ve cerrahi sınır pozitifliğinin yaklaşık yarısı apikal bölgede görülmüştür [114].



Resim 9. Erzurum Atatürk Üni Üroloji ABD arşiv: LRP yapılan vakada prostat ve seminal veziküller

2.13.7.4. Robotik Radikal Prostatektomi (RARP)

Günümüzde robotik cerrahi (RARP) giderek yaygınlaşan, lokalize prostat kanseri tedavisinde altın standart olan radikal retropubik prostatektominin (RRP) yerini almaktadır. Amerika, Avrupa ve ve dünyanın diğer ülkelerinde hızla yaygınlaşmaktadır.

Açık cerrahide disseksiyon ve sütur atma zorlukları bulunur. Robotik cerrahinin en önemli avantajları hareket kabiliyetinin yüksek olması, NVD'nin korunması 3 boyutlu görüntü sağlaması ve rahatça üretra mesane anastomozunun yapılabilmesidir.

Robotun yaygınlığı giderek artmakta ve yapılan çalışmalarda son dönemlerde cerrahi sınır pozitifliği oldukça düşük düzeylere ulaştığını göstermektedir [115].

Bu cerrahinin üç boyutlu olması sayesinde apeks diseksiyonunun daha iyi yapılması eksternal sfinkterin korunmasını iyi sağlamıştır. Patelin çalışmasında kontinans oranlarının 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla %47, %78, %89, %92 ve %98 olduğu rapor edilmiştir [116]. Yapılan başka çalışmalarda 12. ayda %93, 3. ayda hastaların %76'sında kontinans sağlandığı rapor edilmiştir [117, 118].

Robotun teknik olarak gelişimi prostat anatomisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Nörovasküler yapıların daha iyi ortaya konulması ereksiyon kaybında azalmalara sebep olmuştur. Yapılan bir çalışmada RARP yapılan hastaların 12 ay sonra %70'inde ereksiyonun olduğu ve bu hastaların da %50'sinin ereksiyon artırıcı ilaç kullanıldığı belirtilmiştir [119].

2.13.7.5. Radikal Prostatektomide Komplikasyonlar

Zaman geçtikçe, tekniklerin artması, cerrahların eğitim noktasında ilerlemesi komplikasyonların giderek azalmasına sebep olmuştur. Erken dönemde perioperatif ölüm, masif kanamalar, sepsis, pulmoner emboli, rektal yaralanma gibi komplikasyonlar olurken; geç dönemde en önemli komplikasyonlar inkontinans ve erektil disfonksiyondur.

Tablo 11. Radikal prostatektomi komplikasyonları

Komplikasyonlar	**İnsidans (%)**
Mortalite	0-2.1
Hayatı tehdit eden kanama	1-11.5
Rektum hasarı	0-5.4
DVT	0-8.3
PE	0.8-7.7
Lenfosel	1.0-3.0
İdrar kaçağı, fistül	0.3-15.4
Hafif stress inkontinans	4.0-50.0
Şiddetli stress inkontinans	0.0-15.4
İmpotans	29.0-100.0
Mesane boyun obstrüksiyonu	0.5-14.6
Üreteral darlık	0-0.7
Üretral obstrüksiyon	2-9.0

Tablo 12. RRP, RARP, LRP'nin intraoperatif ve perioperatif komplikasyonları

Komplikasyonlar	RARP (%)	LRP (%)	RRP (%)
Mesane boynu darlığı	1.0	2.1	4.9
Anastomoz kaçağı	1.0	4.4	3.3
Enfeksiyon	0.8	1.1	4.8
Organ yaralanması	0.4	2.9	0.8
İleus	1.1	2.4	0.3
Derin ven trombozu	0.6	0.2	1.4

2.13.8. Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinde uygulanan eksternal rayoterapi (ERT)primer tedavi yöntemlerden birisidir. Günümüzde lokal prostat kanseri tedavisinde küratif amaçlı kullanılmaktadır [120]. Son zamanlarda mesane ve rektumda radyasyon hasarını en aza indirmek için, ışınları direkt prostat üzerine odaklayan 3 boyutlu korformal radyoterapi geliştirilmiştir (3D-CRT). 3D-CRT'nin daha gelişmiş formu olan yoğunluğu ayarlanmış radyasyon tedavisi (IMRT) ile geometrik olarak ulaşılması zor bölgelere yeterli radyasyon verilebilmektedir.

2.13.8.1. Konvansiyonel Eksternal Radyoterapi (ERT)

Lokalize prostat kanserinde kullanılmaktadır. ERT anterior ve posteriordan olmak üzere prostat, seminal veziküller ve bölgesel lenf nodlarını içine alacak şekilde yapılır. 5 hafta boyunca toplamda 45-50 Gy doz verilir. Doz en fazla 70 Gy'e kadar verilebilir. Uzun dönem sonuçları genel ve hastalıksız sağ kalım oranları %53-79 ve %27-96 arasında bildirilmiştir. Lokalize prostat kanserinde uzun dönem 5, 10, ve 15 yıllık nedene özgü sağ kalım oranları bazı çalışmalarda %82-100, %64-100 ve %60-82 olarak bildirilmiştir [121].

2.13.8.2. Üç Boyutlu Konformal RT (3D-CRT)

İleri görüntüleme yöntemleri sayesinde geliştirilmiş, rektum ve mesane gibi normal dokuların en az oranda etkilenmeleri ve tümör dokusuna maksimum doz

vermeleri sebebi ile halihazırda konvansiyonel RT'nin yerini almış bulunmaktadır. Bu sayede tümörlü dokuya daha fazla doz radyasyon verilebilmekte ve çevre dokular az etkilenmektedir. Leibel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre T1c, T2a-T2b, T2c, T3 hastalarda sırasıyla %97, %86, %60, %43 biyokimyasal relapssız sağ kalım, ve 5 yıl sonunda ortalama %30 daha iyi biyokimyasal kontrol sağlandığını ortaya koymuşlardır [122].

2.13.8.3. Doz Yoğunluğu Ayarlanmış RT (IMRT)

Üç boyutlu (3D) konformal radyoterapi, dozimetristin ışının özelliklerini seçtiği (yönü, ağırlığı, şekli ve modifiye ediciler) ve buna bağlı olarak hesaplamaların yapıldığı bir ileri tedavi planlama şeklidir. Işının yoğunluğu tedavi alanına göre değişmektedir, bu da hastalıklı dokuya istenilen miktarda ışın verilmesini kolaylaştırırken, rektum ve mesane gibi organların minimal etkilenmesini sağlamaktadır [122].

2.13.8.4. Radyoterapinin Yan Etkileri

Temel yan etkiler mesane, rektum, çizgili sfinkter kası ve üretradaki mikrovasküler hasar ile ilgilidir. Hastalın 1/3'ünde proktit ve sistit akut semptom olarak başlar ve genelde tedavi tamamlandıktan sonra kaybolur. Hastaların %5-10 kısmında irritabl kolon sendromu, aralıklı rektal kanama veya mesane irritabilitesi ve aralıklı gros hematüri gibi kalıcı semptomlar oluşabilir. RT alan hastaların yaklaşık yarısında erektil disfonksiyon (ED) gelişir. ED sebebi kavernöz sinir damarlarında ve kavernöz cismin kendisinde olan hasardır. Genellikte tedavi bitiminden 1 yıl sonra başlar [122].

2.13.8.5. Brakiterapi

Çevre dokular mesane ve rektum korunarak direkt prostat içine bazen de çevre dokuya TRUS eşliğinde radyoaktif çekirdekler yerleştirilerek tümöre yüksek doz radyasyon verilmesine dayanan bir tedavi yöntemidir.

2.13.8.6. Radyoterapi sonrası Takip

Takip rektal muayenede tümörün küçülmesi, kontrol biyopsiler ve serum PSA takibi ile yapılmaktadır. RT sonrası ölçülen en düşük PSA düzeyinin 2 ng/ml veya daha fazla artması lokal nüks olarak kabul edilmektedir [122].

2.13.8.7. Radikal Prostatektomi sonrası Adjuvan RT

Adjuvan tedavi vermeden önce yaranın iyileşmesi ve üriner kontinansın dönmesi için 3-4 ay beklenmesi gerekir. Adjuvan RT'den en fazla fayda gören hastalar; seminal vezikül veya lenf nodu metastazı olmaksızın, pozitif cerrahi sınır veya ekstrakapsüler yayılımı olan hastalardır.

2.14. Prostat Kanseri Metastatik Hastalıkta Tedavi

PSA'nın kullanıma girmesi ile birlikte prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde çığır aşmıştır. PSA sayesinde lokal, lokal ileri, metastatik prostat kanseri ve kastrasyon dirençli prostat kanseri takibinde gerekli noktalarda tanı konulmakta ve tedavisi buna göre şekillenmektedir.

2.14.1. Metastatik Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi Seçenekleri

Serum testosteron düzeylerinin kastre düzeylere indirilmesiyle yapılan androjen deprivasyon tedavisi (ADT), kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanserinin sistematik tedavisinde başvurulacak ilk yöntemdir. Hastaların %90'ı, birincil ADT uygulamalarına yanıt verir [123]. Prostat kanserinde hormonal tedavi olarak, medikal (LHRH agonistleri, LHRH antagonistleri, östrojenler) veya cerrahi kastrasyon ve antiandrojen monoterapisi uygulanmaktadır. Testosteron kabul edilebilir sınır değeri halen <50 ng/dl kabul edilirken yapılan çalışmalarda bilateral orşiektomi sonrası 15 ng/dl olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda 20 ng/dl sınır değerin 50 ng/dl'ye göre klinik olarak daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir [124].

2.14.1.1. Cerrahi Kastrasyon (Bilateral Orşiektomi)

Bilateral orşiektomi hızlı, basit ve ucuz bir cerrahi yöntem olup, ADT yöntemleri içerisinde altın standart yöntemdir. En büyük avantajı işlem sonrası ilk 24 saat içinde serum testosteron seviyesi kastrasyon düzeyine inmektedir. Özellikle metastaza bağlı kemik ağrılarında ve spinal kompresyon ihtimali olanlarda hızlı etkinlik için çok uygundur. Yine takip için uyumsuz hastalarda uygun bir seçenektir. Bir diğer avantajı maliyet açısından diğer tedavilerden çok ucuzdur. Dezavantajı ise hastaların büyük bir kısmının bu tedaviyi tercih etmemesidir [125].

2.14.1.2. LHRH Agonistleri ve Antagonistleri

LHRH agonistleri, 1971'te bulunmuş olup, etkilerinin geri dönüştürebilir olması, intermittant ADT'ye uygun olmaları, orşiektominin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik olumsuzluklara sahip olmamaları, dietilstilbesterolden daha az kardiyotoksisiteye sahip olmaları ve de benzer onkolojik etkinliğe sahip olmaları nedeni ile hormonal tedavi için altın standart tedavi olmuşlardır [126, 127]. LHRH agonistlerinin bir dezavantajı tedavinin başlangıcındaki testosteron piki olup, bu pik semptomların geçici olarak alevlenmesiyle potansiyel olarak sağ kalımı negatif olarak etkileyebilir [128]. En son çıkarılan 6 ayda bir uygulanan 45 mg'lık depo formunun geliştirilmesi ile birlikte enjeksiyon aralığı uzatılarak, tedavide gecikme ve atlanma olasılığı azaltılmış durumda. Klinik çalışmalarda 45 mg'lık formulasyonun benzer etkinlik ve yan etki profiline sahip olduğu bulunmuştur [129].

Agonistlerin aksine LHRH antagonistleri, FSH ve testosteron seviyelerinde yükselmeye neden olmaksızın hızlı bir düşüş sağlarlar. Yapılan çalışmalarda LHRH antagonistlerinin LHRH agonistleri ile benzer, fakat daha hızlı ve alevlenme olmaksızın testosteron düşüşü oluşturduğu görülmüştür [129, 130]. PSA progresyonu ve prostat kanserine özgü ölüm, degarelix kullanılan ileri evreli ve tanı PSA'sı yüksek hastalarda leuprolide göre daha az etkili bulunmuştur [131].

Tümör yükü fazla olan ve kemik metastazları olan hastalar alevlenme riski altında olarak düşünülmeli ve alevlenmeden korunmalıdır. LHRH antagonistler ile

elde edilen hızlı ve etkin kastrasyon, semptomatik (kemik metastazları, spinal kord basısına bağlı nörolojik semptomlar, subvezikal obstrüksiyon) metastatik hastalarda önemli bir rol oynar. LHRH antagonistlerinin diğer klinik durumlarda kullanımının, ek katkı sağlayıp sağlamadığı konusunda yeterli veri yoktur.

2.14.1.3. Östrojenler

Östrojenlerin prostat kanserine karşı etkili olup cerrahi kastrasyona eşdeğer sonuçlara sahiptirler [132]. Dietilstilbesterol (DES), LHRH'yı baskılayarak veya doğrudan hipofizi etkileyip LH salınımı azaltarak testosteron seviyesini düşürmektedir. Ayrıca DES'in doğrudan sitotoksik etkileri vardır. Ciddi kardiyovasküler yan etkiler nedeni ile prostat kanserinde standart tedavi olarak kullanılamamaktadır. DES kardiyak ve vasküler toksisitelere sahip olduğu için, beraberinde antikoagulan kullanılmalıdır [133].

2.14.1.4. Antiandrojen Monoterapisi

Goserelin ile karşılaştırıldığında, steroidal antiandrojenlerin (siproteron asetat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat hidroksiprogesteronun sentetik deriverleridirler) hormonal tedavi amacı ile tek başına kullanımı daha kötü sağkalım göstermiştir. Nonsteroidal antiandrojenlerin ikisi; nilutamide ve flutamide, monoterapi olarak çelişkili sonuçlara sahiptir. Dolayısı ile monoterapi olarak hormonal tedavide yerleri yoktur. Bicalutamide monoterapisi lokal ileri veya özenle seçilmiş, iyi bilgilendirilmiş, düşük PSA'lı metastatik hastalarda bir seçenek olabilir; fakat klinik faydaları marjinal kalmakta olup standart tedavi olmamalıdır [134, 135].

2.14.1.5. Maksimal Androjen Blokajı

En yeni derleme ve metaanalizlere bakıldığında, 5 yıl süre ile takip edilen hastalarda, kastrasyon ile nonsteroid antiandrojenlerin kombine edilerek yapılan maksimal androjen blokajının yaklaşık %5 civarında sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir [136, 137].

2.14.1.6. Aralıklı Androjen Deprivasyonu (AAD)

Androjenlerin tedavi siklusları arasında normal seviyelerine gelmesiyle toleransın ve hayat kalitesinin daha iyi olduğu bir tedavi şeklidir [138]. Yapılan faz 3 çalışmalarda, metastatik veya biyokimyasal olarak nüks etmiş hastalarda, maksimal androjen blokajı ile kıyaslandığında AAD' nin daha kötü sonuçlara sahip olmadığı gösterilmiştir [139].

AAD'de kastrasyon yapan ilaçlar kullanılmalıdır. İndüksiyon periodu 6-9 ay olmalıdır. Tedavi, hastada bariz bir PSA cevabı olduğunda kesilmelidir; metastatik hastalarda PSA<4 ng/ml, nüks eden hastalarda <0.5 ng/ml. Tedavi, klinik progresyon veya ampirik olarak belirlenmiş bir PSA üzerinde artış olduğunda (metastatik olmayanlarda 4 ng/ml, metastatik olanlarda 10-15 ng/ ml) yeniden başlanmalıdır. Tedaviye indüksiyon periyodunda olduğu gibi, ulaşılmak istenen PSA nadir seviyesine bağlı olarak, 6-9 ay devam edilmelidir. Sınırları kesin olarak oluşturulmuş bir takip programı belirlenmelidir: 3 ayda bir klinik değerlendirme ve sürekli aynı laboratuarda PSA ölçümleri yapılmalıdır.

2.14.1.7. Hormon Tedavisi Sonrasındaki Nüksün Tedavisi

Androjen deprivasyon tedavisine cevap süresi sınırlıdır ve hastaların çoğu 2-3 yılda progresyon gösterir. Hormonal ablasyon tedavisi sonrasında oluşan nüksü tanımlamak için kastrasyon dirençli prostat kanseri tanımı kullanılır [140]. Kastrasyon dirençli prostat kanseri ikincil hormonal tedavilere cevap verebilirken, gerçek hormon dirençli prostat kanseri hiçbir hormonal girişime cevap vermez.

İkincil tedavi olarak, antiandrojen çekilmesi, antiandrojenlerin, östrojen bileşiklerinin, adrenolitik ajanların eklenmesi ve yeni girişimler yapılabilir [141, 142]. PSA progresyonuna rağmen, LHRH analogları ile androjen deprivasyon tedavisine devam edilmelidir [143]. İkincil endokrin manipülasyonlar, minimal metastazı olan ve PSA ikiye katlanma zamanı 1 yıldan uzun olan hastalarda kemoterapiye başlama zamanını geciktirmek için bir seçenektir. Yaygın metastazı olan ve PSA'nın 6 ay'dan

kısa zamanda ikiye katlanan hastalarda dosetaksel ile kemoterapi ön planda tutulmalıdır.

Kastrasyon dirençli prostat kanserlerinde, androjen reseptör (AR) yolu hala işlevselliğini devam ettirmektedir [144]. Kastrasyon dirençli prostat kanseri dokularında, CYP17'de dahil androjen biyosentezinde görevi olan enzimlerin genlerinde upregulasyon olduğu gösterilmiştir [144]. Medikal veya cerrahi kastrasyona rağmen progresyon olması prostat kanseri hücrelerinin düşük androjen seviyelerinde yaşayabildiğini ve çoğalabildiğini göstermektedir [145].

Ketokonazol, ketokonazol hidrokortizon kombinasyonu bir seçenek olabilir. Fakat ketokonazolun ciddi toksisiteleri vardır.

Abirateron asetat diğer bir seçenek olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca yeni geliştirilen hormonal ajanlar MDV3100, BMS641988 kullanımı için çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza PSA yüksekliği ve/veya parmakla rektal muayenede (PRM) özelliği olan prostat biyopsi endikasyonu konulan 160 hasta dahil edildi. Bölgesel etik kurul onayı alındıktan sonra Mayıs 2017'den başlayarak Ekim 2018 ayına kadar olgular prospektif olarak değerlendirildi. Polikliniğimize başvuran hastaların aydınlatılmış onamı alındıktan sonra hastalara PSA taramaları ve PRM işlemi yapıldı. Bunun neticesinde prostat biyopsi endikasyonu konulan hastalara işlem öncesi Mp-MRG çekildi. Çalışmaya PSA oranları çok yüksek, PRM'de prostatın fikse olduğu olgular dahil edilmedi. Ayrıca onay vermeyen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Radyoloji Ana Bilim Dalına sadece prostat biyopsi endikasyonu olduğu belirtildi ve PRM 'de özelliği olan hastalarda lokalizasyon belirtilmedi. Mp-MRG incelemeleri 3T MR sistemi (Magnetom Skyra Siemens Healthineers, Almanya) ile çekildi. Hastalara antibiyotik profilaksisi ve periprostatik sinir blokajı sonrası Mp-MRG'ın tanımladığı alandan TRUS eşliğinde odaklar alındıktan sonra standart 14 kadran biyopsi alındı.

Prostat biyopsi patoloji raporu ile kontrole çağrılan hastalara 3 odak ve daha fazla HGPIN ve/veya ASAP tanısı konulduğunda re-biyopsi ile 24 odak prostat biyopsisi yapıldı. Hastalar tanılarına göre gruplara ayrıştırıldı, güncel kılavuzlar ve mesleki tecrübeler ışığında tedavileri uygulandı.

Çalışmamızda prostat biyopsi sonucu ile Mp-MRG PI-RADS V2'de tarif edilen lezyonu karşılaştırdık. Mp-MRG raporları normal prostat dokusu veya PI-RADS 1-5 arası lezyon tarifi yapıldı.

Çalışma sonunda hastaların yaşları, PSA, PRM ve prostat volümleri, prostat biyopsi sonuçları ile Mp-MRG sonuçlarının karşılaştırılmaları, biyopside adenokarsinom tanısı konulan hastalarda Mp-MRG'de taraf tutarlılığı, re-biyopsi endikasyonu olan hastalarda 24 odak satürasyon biyopsi sonuçları, tedavi uygulananlarda patoloji sonuçlarının biyopsi sonucu ile karşılaştırılmaları çalışıldı.

İstatistik analiz

Çalışma verilerinin analizinde Statistical Package for Social Sciensess (SPSS) v20.0 programı kullanıldı. Kategorik veriler sayı, yüzde, numerik veriler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi, grafikleme yöntemleri, Skewnes ve Kurtosis katsayıları için hesaplanan z değerleri ile kontrol edildi. Normal dağılmayan sürekli numerik değişkenlerin iki grup arası dağılımlarının araştırılmasında Mann Whitney U Testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise X2 ve X2 trend testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ şartı sağlandığında sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 160 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması 65,94±7,9 (48-84) yıl olarak tespit edildi. Biyopside 160 hastanın 48'ine(%30) adenokarsinom, 112'sine (%70) BPH tanısı konuldu. Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın yaş ortalaması 68,73±7,55 (50-83) yıl, BPH tanısı konulan 112 hastanın yaş ortalaması 64,75±7,77 (48-84) yıl olarak tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların yaş ortalamaları (yıl)

	Toplam	**Adenokarsinom**	**BPH**
Hasta sayısı	160	48	112
Ortalama(yıl)	65,94	68,73	64,75
Standart sapma	7,9	7,55	7,77
En küçük	48	50	48
En Büyük	84	83	84

160 hastanın 31'inde (%19,37) parmakla rektal muayenede (PRM) özellik vardı. Adenokarsinom tanısı olan 48 hastanın 28'inde (%58,33), BPH tanısı olan 112 hastanın 3'ünda (%2,67) PRM'de özellik vardı (Tablo 14).

Tablo 14. Parmakla Rektal Muayenede özelliği olan hastalar

	Toplam	**Adenokarsinom**	**BPH**
Toplam hasta	160	48	112
PRM	31	28	3
Yüzdelik	19,37	58,33	2,67

Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın PSA ortalaması 42,1 ng/ml, BPH tanısı konulan 112 hastanın PSA ortalaması 10,2 ng/ml olarak tespit edildi. Ortalama PSA değerlerinin prostatik adenokarsinomlarında BPH'ye göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0,001$).

Hastaların TRUS ile ölçülen prostat volümleri ortalama 79 gram (14-250) olarak tespit edildi.

Adenokarsinom tanısı konulan 48 hasta odak sayılarıları açısından karşılaştırıldı ve anlamlı değişiklik izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Adenokarsinom tanısı konulan hastaların odak sayısı

Adenokarsinom	**Hasta sayısı**	**Odak sayısı**	**%**
	11	1	22,9
	6	2	12,5
	2	3	4,2
	4	4	8,3
	3	5	6,3
	1	6	2,1
	1	7	2,1
	1	8	2,1
	2	9	4,2
	1	10	2,1
	3	11	6,3
	3	12	6,3
	2	13	4,2
	8	14	16,7
Toplam	48		100,0

Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın 15'inde (%31,2) ve PBH tanısı konulan 112 hastanın 29'unda (%25,9) aynı zamanda HGPIN tanısı da konulmuştu. Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın 1'inde (%2,1) ve PBH tanısı konulan 112 hastanın 12'sinda (%10,7) aynı zamanda ASAP tanısı da konulmuştu.

Biyopsi yapılan 160 hastanın 28'inde (%17,5), 3 odak ve daha fazla HGPIN ve/veya ASAP patolojisinden dolayı 24 odak satürasyon biyopsi yapıldı. Satürasyon biyopsi yapılan 28 hastanın 7'sinde (%25) patoloji adenokarsinom, 12'sinde (%42,85) patoloji tüm odaklar BPH, 9'unda (%32,14) patoloji tekrar BPH ile birlikte HGPIN

raporlandı. Satürasyon biyopsi ile tekrar HGPIN tanısı alan hastalar takibe alındı (Tablo 16).

Tablo 16. Re-Biyopsi patoloji sonuçları

	Adenokarsinom	**HG-PIN**	**BPH**	**Toplam**
Hasta sayısı	7	9	12	28
%	25	32,15	42,85	100

Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın patolojileri gleason skorlaması açısından karşılaştırıldığında en çok %58,3 ile gleason skoru 3+3 tanı aldı. Adenokarsinom tanısı konulan hastaların gleason skorlarının karşılaştırılması tablo 17'de verilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Adenokarsinom tanısı olan hastaların gleason skorlarının karşılaştırılması

Adenokarsinom	**Hasta sayısı**	**Gleason skoru**	**%**
	28	3+3	58,3
	5	3+4	10,4
	1	3+5	2,1
	3	4+3	6,3
	2	4+5	4,2
	4	5+4	8,3
	4	5+5	8,3
	1	4+4	2,1
Toplam	48		100,0

Biyopsi ile BPH tanısı konulan 112 hastanın 7 tanesine suprapubik açık prostatektomi endikasyonu konuldu ve cerrahi işlem yapıldı. Cerrahi işlemin yapıldığı bu 7 hastanın hepsinin prostat patoloji sonucu BPH lehine geldi. Biyopsi ile BPH tanısı konulan 112 hastanın 4 tanesine TUR-P endikasyonu konuldu ve cerrahi işlem yapıldı. Cerrahi işlemin yapıldığı bu 4 hastanın hepsinin prostat patoloji sonucu BPH lehine geldi.

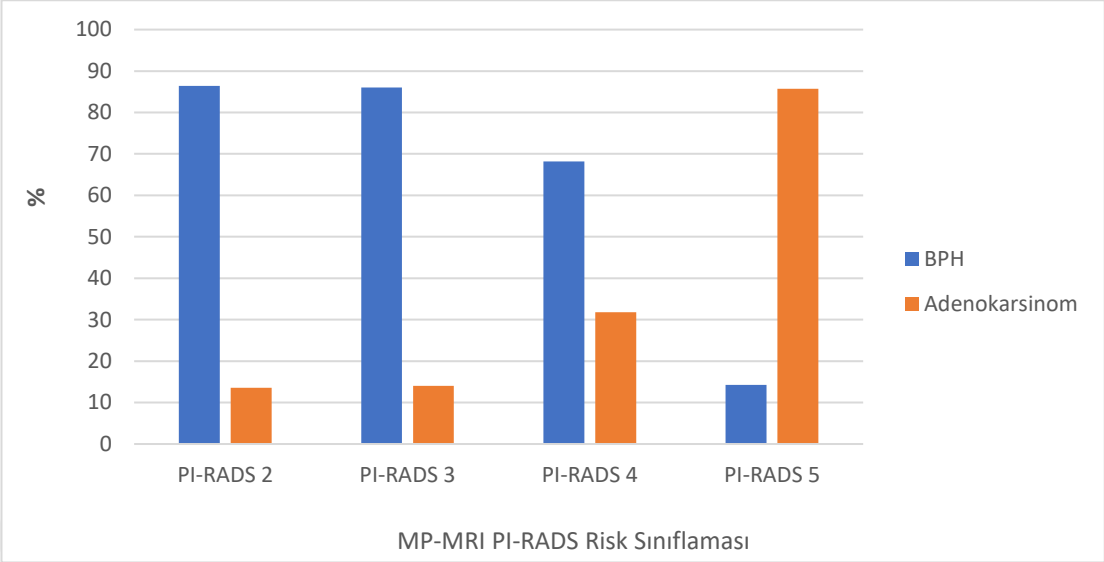
Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın 8 tanesine kliniğimizde radikal prostatektomi yapıldı. Radikal prostatektomi yapılan bu hastaların biyopsi ile radikal prostat spesmenlerinin gleason skorlaması karşılaştırıldığında 7 (%87,5) vakada aynı gleason skoru verirken, 1 (%12,5) vakada gleason skoru 1 puan daha yüksek çıktı.

Mp-MRG ve prostat biyopsi sonucunun karşılaştırılması: Değerlendirilmeye alınan 160 hastanın 16'sında Mp-MRG normal olarak raporlandı ve 16 hastanın 16'sının (%100) patoloji sonucu BPH lehine geldi. PI-RADS 2 lezyon olarak tariflenen 22 hastanın 3 (%13,6) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. PI-RADS 3 lezyon olarak tariflenen 50 hastanın 7 (%14) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. PI-RADS 4 lezyon olarak tariflenen 44 hastanın 14 (%31,8) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. PI-RADS 5 lezyon olarak tariflenen 28 hastanın 24 (%85,7) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu (Tablo 18, Grafik 1).

Tablo 18. Mp-MRG ve prostat biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Mp-MRG	**Biyopsi Sonucu**	**Hasta Sayısı**	**Yüzdelik (%)**
Özellik yok	BPH	16	100,0
PI-RADS 2	Adenokarsinom	3	13,6
	BPH	19	86,4
	Toplam	22	100,0
PI-RADS 3	Adenokarsinom	7	14,0
	BPH	43	86,0
	Toplam	50	100,0
PI-RADS 4	Adenokarsinom	14	31,8
	BPH	30	68,2
	Toplam	44	100,0
PI-RADS 5	Adenokarsinom	24	85,7
	BPH	4	14,3
	Toplam	28	100,0

Mp-MRG PI-RADS risk sınıflamasına göre biyopsi sonuçlarının dağılımlarına bakıldığında dağılımlar arasında anlamlı fark olduğu ve Mp-MRG'de risk arttıkça adenokarsinom sıklığının da arttığı görüldü (Tablo 18, Grafik 1) ($p<0,001$).



Grafik 1. Mp-MRG risk sınıflaması. Mp-MRG'de risk arttıkça adenokarsinom tanısının anlamlı derecede arttığı izlenmektedir (p<0,001).

Mp-MRG'de tariflenen lezyon tarafı ile biyopsi sonucunun tarafı karşılaştırıldığında: Adenokarsinom tanısı konulan 2 (%4,16) hastada transizyonel zonda, 24(%50) hastada sağ periferal zonda, 22 (%45,83) hastada sol periferal zonda kanser vardı. Mp-MRG tarafı incelendiğinde 2 (%4,16) hastada transizyonel zonda, 24 (%50) hastada sağ periferal zonda, 22 (%45,83) hastada sol perifral zonda lezyon tarif edilmişti. Taraf açısından karşılartırıldığında Mp-MRG ile biyopsi sonucunun tarafı %100 benzerdi (Tablo 19).

Tablo 19. Biyopsi Mp-MRG taraf tutarlılığı

	Transizyonel zon	**Sağ periferal zon**	**Sol periferal zon**	**Toplam**
Biyopsi hasta sayısı (%)	2 (4,16)	24 (50)	22(45,83)	48 (100)
Mp-MRG hasta sayısı (%)	2 (4,16)	24 (50)	22 (45,83)	48 (100)

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde önemli bir sağlık problemi olup, Avrupa'da erkeklerde en sık tanı konulan kanserdir ve aynı zamanda tüm kanserler içinde en sık ölüme sebep olan ikinci kanserdir [3]. Prostat kanserinin önemli sebeplerinden biri yaş olup yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Dünya genelinde yaşlı popülasyonun artmasına bağlı olarak gün geçtikçe prostat kanserinin artacağı düşünülmektedir [26].

PSA'nın kullanıma girmesi ile birlikte prostat kanseri tanısı konulan hasta sayısı artmıştır. Bu durum hastalığa bağlı ölümlerde ciddi azalmalara sebep olurken aynı zamanda hem çok fazla biyopsi (%70-80 daha fazla biyopsi) yapılmasına sebep olmaktadır; hem de gereğinden fazla tedavi yükü getirmektedir [146, 147]. Bu durum biyopsi sayısını azaltmaya ve gereksiz tedaviden kaçınmak için yeni çalışmalara gerek duyulmaya sebep olmuştur.

Shah ve arkadaşlarının yaptıkları prostat biyopsi özellikleri adlı çalışmada prostat kanseri tarama kılavuzları karşılaştırılmış, prostat biyopsi sayısının azaldığı fakat alınan biyopsilerde prostat kanseri oranının arttığını göstermişlerdir [148]. Diğer taraftan alınan biyopsilerde yanlış negatiflik sonuçları önemli oranlarda olup %12-28 arasında bildirilmiştir [4]. Yapılan çalışmalarda postmortem biyopsilerdeki prostat kanseri %15 ile 70 oranında tespit edilmiştir [6]. Bu durum yeni görüntüleme yöntemlerine klinik olarak anlamlı kanser tanısına odaklanmasına sebep olmuştur.

Prostat kanserinin yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Özellikle 65 yaş ve üzeri bireylerde bu oran fazladır. Amerikan toplumunda prostat kanseri hastalarının ortalama yaşı 72 olarak hesaplanmıştır. Kuru ve arkadaşlarının yaptığı 50 serilik çalışmada hastaların yaş ortalaması 66 yıl olarak hesaplanmıştır [149]. Çalışmamıza aldığımız hastaların yaş ortalaması 65,94±7,9 yıl (48-84) olarak tespit edildi. Adenokarsinom tanısı konulan 48 hastanın yaş ortalaması 68,73±7,55 yıl (50-83) olarak tespit edildi. Çalışmamızda yaş ortalaması diğer çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.

Kuru ve arkadaşlarının yaptığı Mp-MRG ile histolojik puan değerlendirmesinde hastaların PSA ortalaması 9,9 ng/ml olarak hesaplanmış, fakat bu çalışmalarda PSA üst sınır 10 ng/ml olarak baz alınmıştır [149]. Cormio ve arkadaşlarının yaptığı ilk prostat biyopsisinde prostat kanseri riskini tahmin etmek için benign prostat obstrüksiyonunda yeni nomogramların geliştirilmesi adlı çalışmada PSA 20 ng/ml üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır [150]. Bizim çalışmamızda özellikle çok yüksek PSA değerleri olan hastalar ve PRM'de çok sert ve fikse prostatı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Prostat biyopsi endikasyonu konulurken PSA ve PRM çok önemli olup Etzioni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2012 yılından önceki 20 yılda PSA taramaları ve PRM ile kanser mortalitesini %50 azalttığı gösterilmiştir [151]. Gulati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taramaların bırakılması durumunda Amerika'da yılda yaklaşık 6000 daha fazda prostat kanserine bağlı ölümlerin olacağı bildirilmiştir [152]. Bizim çalışmamıza aldığımız hastalar alt üriner sistem şikayetleri (AÜSS) veya rutin tarama amaçlı polikliniğimize başvuran hastalardı. Yaptığımız PRM' de pozitifik oranı %19,37 idi. Bu durum PSA'nın taramada ne kadar önemli olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Shah ve arkadaşlarının yaptığı prostat biyopsi kılavuzlarının karşılaştırıldığı çalışmada prostat kanseri tanısı konulan biyopsi oranı tüm biyopsilerin % 23,6'sını oluşturmaktadır [148]. Yunkai ve arkadaşlarının yaptığı kontrastlı USG ile standart biyopsi karşılaştırılmalı çalışmasında ise bu oran %36,9 olarak bildirilmiştir [153]. Bizim yaptığımız çalışmada ise bu oran %30 tespit edildi.

PSA yüksekliği kanser spesifik olmayıp prostatın diğer hastalıklarında artış gösterebilir. Bu durum taramalarda fazla prostat biyopsisinin yapılmasına sebep olmuştur. Heijnsdijk ve arkadaşlarının yaptığı prostat kanseride PSA taramasında aşırı tanı, aşırı tedavi ve artmış maliyetler adlı çalışmada %70-80 oranında fazla biyopsi yapıldığı gösterilmiştir [147]. Bizim yaptığımız çalışmada ise %70 hastada BPH tanısı konulmuştur. Bu durum prostat biyopsisinin sayısını azaltmaya yönelik farklı görüntüleme yöntemlerine başvurmaya sebep olmuştur. Son yıllarda MRG tekniğindeki gelişmelerle birlikte prostat kanserini saptamada, tanısal doğruluğu ve

kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır [81]. Prostat kanseri tanısı için günümüze yüksek rezolüsyonlu T2A incelemelere ek olarak, dinamik, difüzyon ve MRG spektroskopiler eklenmiştir. T2A sekanslara en az iki adet fonksiyonel MRG eklenerek yapılan MRG tekniğine Multiparametrik MRG (Mp-MRG) denmektedir. Bu yöntem günümüzde prostat görüntülemesi için en sık kullanılan tekniktir.

Osses ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 155 hasta baz alınmış olup PI-RADS sınıflamasına göre lezyonlarla biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada PI-RADS 2 olarak raporlanan hiçbir hastada kanser tanısı konulmamıştır. PI-RADS 3 olan grupta %10 kanser tanısı konulmuştur. PI-RADS 4 olan grupta %77 prostat kanseri tanısı konulmuş ve son olarak PI-RADS 5 olarak raporlanan grupta ise %89 prostat kanseri tanısı konulmuştur. Bu çalışmada ayrıca %63 kanser olgusunun gleason skoru 7 ve üzerinde olduğu belirtilmiştir [154]. Bizim çalışmamızda 160 hastanın %30'una prostat kanseri tanısı konuldu. Hastaların 16'sında Mp-MRG normal olarak raporlandı ve 16 hastada biyopsi sonucu BPH olarak raporlandı. PI-RADS 2 lezyon olarak raporlanan 22 hastanın 3 (%13,6) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. PI-RADS 3 lezyon olarak tariflenen 50 hastanın 7 (%14) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. PI-RADS 4 lezyon olarak tariflenen 44 hastanın 14 (%31,8) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. PI-RADS 5 lezyon olarak tariflenen 28 hastanın 24 (%85,7) tanesinde biyopside adenokarsinom tanısı konuldu. Bizim çalışmamızda hastaların %58,3'ünde gleason skoru 6, %41,7'sinde gleason skoru 7 ve üzerinde idi. Osses ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bizim çalışmamız büyük oranda benzerlik göstermekteydi. Fakat özellikle PI-RADS 2 lezyon olarak raporlanan hastalarda kanser tanısı konulması, radyolog bağımlı olabileceğini düşündürmektedir. PI-RADS 4 lezyonlardaki farklılığın ise yine Mp-MRG raporlarındaki farklılıktan kaynaklandığı fikrini desteklemektedir.

Mp-MRG'de PI-RADS V2 raporlamasını ve patoloji raporlarını korele standart bir uygulama haline getirmek için klinik olarak anlamlı kanser tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlı kanser diyebilmek için gleason skorunun 7 ve üstünde olması, ve/veya prostat kanseri hacminin 0,5 cc ve üstünde olması, ve/veya ekstraprostatik uzamını olan kanser olması gerekmektedir.

Pokorny ve arkadaşlarının yaptığı TRUS kılavuz eşliğinde biyopsi ile MRG kılavuzluğunda biyopsi karşılaştırılmasında Mp-MRG biyopsi ihtiyacını %51 azalttığı, klinik anlamı düşük prostat kanseri tanısını %89,4 azalttığı ve orta / yüksek riskli prostat kanseri tespitini %17,7 oranında artırdığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada PI-RADS 3 olarak raporlanan lezyonların %15'nin prostat kanseri geldiği bulunmuş. PI-RADS 4 ve 5 olarak raporlanan lezyonlarda ise %81 oranında prostat kanseri tanısı konulmuş [155]. Bizim çalışmamızda PI-RADS 3 lezyonlarda %14, PI-RADS 4 lezyonlarda %31,8 ve PI-RADS 5 lezyonlarda %85,7 prostat kanseri tanısı konuldu. Çalışmamızda benzer veriler bulundu ve bu çalışma ile örtüştü.

Kuru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PI-RADS 2-3 olarak raporlanan lezyonların negatif prediktif değeri %99 olarak raporlanmış. PI-RADS 4 ve 5 ise pozitif prediktif değer %83 olarak belirtilmiştir [149]. Bizim çalışmamızda normal raporlanan Mp-MRG hastalarının tümünün biyopsi sonuçları BPH olarak tespit edildi. PI-RADS skoru arttıkça da anlamlı derecede kanser tanısı tespit edildi.

Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı prostat kanserinde Mp-MRG ve TRUS biyopsisinin tanısal doğruluğu karşılaştırılmasında 1,5 T Mp-MRG kullanılmış ve Mp-MRG'nin biyopsi oranlarını %25 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca klinik önemsiz prostat kanseri teşhisini azalttığı ve klinik olarak anlamlı prostat kanserinin teşhisini artırdığı gösterilmiştir [156]. Bizim çalışmamız farklı kurgulanmış olsa da bu çalışma ile benzer sonuçları bulumaktadır.

Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mp-MRG klinik olarak önemsiz prostat kanserinin klinik olarak önemli prostat kanserinin ayırt etmede yardımcı olabileceği , bu da biyopsi öncesi ve tedavi öncesi risk belirlemesinin kolaylaştırdığını belirtmektedir [157]. Bizim çalışmamızda Mp-MRG'nin biyopsi öncesi kullanımında başarılı olduğunu destekler nitelikteydi.

Orczyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mp-MRG lezyonların %53'ünü, kayda değer hastalığı kaybetmeden biyopsiyi azaltabildiği gösterilmiş [158]. Çalışmamız biyopsi öncesi yapılan Mp-MRG'ın gereksiz biyopsisi azaltacağını desteklemektedir.

Bass ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları çalışmada biyopsi öncesi Mp-MRG çekilmiş ve bu doğrultuda hastalardan biyopsiler alınmıştır. Mp-MRG'nin çekildiği hastalarda klinik önemli kanserlerin tespit oranlarını artırdığı gösterilmiştir [159]. Çalışmamız bu doğrultuda olmasa da gleason skorunun arttığı kanserlerde PI-RADS risk skorunun arttığını tespit ettik.

Popita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada biyopsi öncesi Mp-MRG çekilmiş ve biyopsi ile Mp-MRG karşılaştırılmıştır. Prostat kanseri Mp-MRG ile yüksek oranlarda ekarte edileceği gösterilmiştir. Biyopsi yapılmadan önce Mp-MRG yapılması önerilmektedir [160]. Yaptığımız çalışma ile bu çalışma büyük oranda benzerlik göstermekteydi. Çalışmamızda Mp-MRG'ın normal dediği tüm hastalarda biyopsi sonucu benign olarak raporlandı. PI-RADS skoru artıkça malignite oranlarının arttığını gözlemledik.

Giganti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif izlem için Mp-MRG kullanılmış ve aktif izlemde yerinin önemli olduğu belirtilmiştir [161]. Çalışmamız her ne kadar bu önerme ile kurgulanmamış olsa da aktif izlemde kullanılmasında faydalı olacağına dair kanıtlar nitelikteydi.

Walton-Diaz ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde Mp-MRG önemi belirtilmiş ve prostat kanserinin tanı, aktif izlemde yeri, sınıflamada değeri vurgulanmıştır [162]. Çalışmamızda tanı öncelikli Mp-MRG düşüncesi üzerinde durulurken, Mp-MRG'nin diğer süreçlerde de etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Choi ve arkadaşlarının yaptığı PSA üst sınırı 20 ng/ml olarak alınan çalışmada TRUS eşliğinde yapılan biyopsileri ürologlar yapmışken, MRG kılavuzunda yapılan biyopsiler radyologlar tarafından yapılmıştır [163]. TRUS eşliğinde yapılan biyopside prostat kanseri tespit oranları %41,4 bulunmuş iken MRG kılavuzluğunda alınan biyopsi prostat kanseri bulunma oranı %55,4 olarak hesaplanmıştır. Yine bu çalışmada PI-RADS 3 olarak raporlanan hastalarda prostat kanseri %8,3, PI-RADS 4 olarak raporlanan hastalarda prostat kanseri %53,4 ve PI-RADS 5 olarak raporlanan hastalarda prostat kanseri %90,1 olarak raporlanmıştır [163]. Bizim çalışmamızda

PSA üst sınırı konulmazken çok yüksek PSA değerleri ve parmakla rektal muayenede (PRM) fikse ve sert prostatı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Biyopsi yapılan hastaların %30'u prostat kanseri tanısı konulmuştur. Çalışmamız PI-RADS risk sınıflaması açısından değerlendirildiğinde Mp-MRG'nin negatif prediktif değeri %100 bulunulmuş olup, PI-RADS 2 lezyon olarak tariflenen grupta %13,6, PI-RADS 3 lezyon olarak tariflenen grupta %14, PI-RADS 4 lezyon olarak tariflenen grupta %31,8 ve PI-RADS 5 lezyon olarak tariflenen grupta ise %85,7 biyopside adenokarsinom tanısı konulmuştur. Çalışmamız farklı kurgulanmış olsa da bu açıdan farklı sonuçları olmakla birlikte bu çalışma ile büyük oranda benzerlik göstermekteydi.

Kam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mp-MRG PI-RADS skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda klinik anlamlı prostat kanseri %91 duyarlılığa ve %95 pozitif prediktif değerde bulunmuştur [164]. Bu çalışmada ortalama PSA 9,5 (8,2–10,8) ng/ml olarak hesaplanmıştır. PI-RADS 1 veya 2 olarak raporlanan hastaların %10, PI-RADS 3 olarak raporlanan hastaların %16, PI-RADS 4 veya 5 olarak raporlanan hastaların %74'ü klinik olarak anlamlı kanser bulunulmuştur [164]. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki en önemli fark PI-RADS skoru 4 olan lezyonlarda görülmektedir.

Bryant ve arkadaşlarının yaptığı öncesinde Mp-MRG çekilen veya çekilmeden biyopsi alınan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada gleason skorunda ve pozitif çekirdek sayısında artış izlenmemiştir. Yapılan bu çalışmada PI-RADS skoru ile malign biyopsi sayısı arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir [165]. Aynı çalışmada PI-RADS 1-2 olduğu durumda şayet biyopsi alınmazsa %5-15 arasında klinik anlamlı prostat kanserinin atlanabileceği bildirilmiştir [165]. Bizim çalışmamız bu çalışma ile benzer olup, özellikle PI-RADS skorunun artışı ile biyopsi sonucunun kanser olma ihtimali arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ortaya koymaktadır.

Tonttila ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada standart TRUS eşliğinde yapılan biyopsiler ile biyopsi öncesi Mp-MRG çekilen ve füzyon biyopsi yapılan hastalarda prostat kanseri yakalama oranları ve klinik olarak anlamlı prostat kanseri yakalama oranları benzer bulunmuştur [166]. Bizim çalışmamız biyopsi öncesi Mp-MRG

çekilerek kognitif TRUS eşliğinde biyopsi alınmıştır. Bu anlamda farklılık arz etmektedir.

Van der leest ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TRUS eşliğinde biyopsi ile MRG kılavuzluğunda biyopsi karşılaştırılmış, TRUS eşliğinde biyopsinin klinik anlamsız prostat kanserini daha fazla teşhis ettiği bildirilmiştir [167]. TRUS eşliğinde standart biyopsinin komplikasyonlarının daha çok olduğu ifade edilmiştir [167]. PI-RADS skoru artıkça klinik anlamlı prostat kanseri yakalama oranının arttığı bildirilmiştir. Farklı olarak bu çalışmada PI-RADS 1-2 hastalarına biyopsi yapılmamış olması klinik anlamlı prostat kanserinin atlanabileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızın bu çalışma ile benzer sonuçları olup literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak prostat kanseri önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiş, tedavi edilmeden önce doğru tanı konulmalı ve gereksiz işlemlerden kaçınılmalıdır. Prostat kanseri üroloji pratiğini önemli derecede meşgul etmektedir. Bu durum ürologları, prostat kanserinin daha etkin tanı ve tedavi edilmesi için zorlamaktadır. Diğer taraftan hasta konforu açısından yeni teknikler denenmektedir. Öte yandan hastalık tanısı atlanabileceği gibi gereksiz tedavi yükünü de beraberinde getirebilir.

Çalışmamızda prostat biyopsisi ile Multiparametrik-MRG karşılaştırıldığında;

- Mp-MRG'nin negatif prediktif değeri yüksek olup normal denilen tüm hastaların normal geldiği ve bu durumda biyopsiden uzaklaşılması gerektiği anlaşılmaktadır.
- PI-RADS risk sınıflaması ile düşük dereceli lezyonların takip edilebileceği ve biyopsinin takiplere göre karar verilebileceği görüşü ön plana çıkmaktadır.
- PI-RADS risk sınıflamasında lezyon derecesi arttıkça, kanser oranı artmakta ve klinik olarak anlamlı kanser sayısı daha çok yakalanmaktadır.
- Özellikle komorbitelerden dolayı biyopsi alınamayan, biyopsinin kontrendike olduğu hastalarda ve biyopsi istemeyen hastalarda Mp-MRG, prostat biyopsisi öncesi önemli bir seçenek olup, PI-RADS risk sınıflamasına göre karar verilebileceği akılda tutulmalıdır.
- Literatür taramasında PI-RADS 4 lezyonların sonuçları yeterli düzeyde uyuşmamıştır. Bunun sonucunun Mp-MRG'nin okuyan radyoloji hekimine göre değişebileceğini düşünmekteyiz.

Prostat biyopsisi prostat kanseri tanısı konulmasında altın standart yöntemdir. Bazı hastalar biyopsi yapılmasını kabul etmemektedir. Ayrıca biyopsi, komplikasyonları olan ve hasta açısından zahmetli bir işlemdir. Öte yandan Mp-MRG radyolog bağımlı olup, bu konuda deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildiğinde, prostat biyopsisine yol gösterecek çok önemli bir seçenek olarak önümüzde durmaktadır.

Bu konuda deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilen bir Mp-MRG ile prostat kanserinin doğru tanı oranları artabilir ve gereksiz biyopsi yükünden kaçınılabilir. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olup, yapılan çalışmaların literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Arnold, M., et al., *Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory.* Eur J Cancer, 2015. **51**(9): p. 1164-87.
2. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics.* CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
3. Melia, J., S. Moss, and L. Johns, *Rates of prostate-specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study.* BJU Int, 2004. **94**(1): p. 51-6.
4. Mostofi, F.K., I.A. Sesterhenn, and C.J. Davis, Jr., *Prostatic carcinoma: problems in the interpretation of prostatic biopsies.* Hum Pathol, 1992. **23**(3): p. 223-41.
5. Turkbey, B., et al., *MRI of localized prostate cancer: coming of age in the PSA era.* Diagn Interv Radiol, 2012. **18**(1): p. 34-45.
6. Gittes, R.F., *Carcinoma of the prostate.* N Engl J Med, 1991. **324**(4): p. 236-45.
7. Turkbey, B., P.A. Pinto, and P.L. Choyke, *Imaging techniques for prostate cancer: implications for focal therapy.* Nat Rev Urol, 2009. **6**(4): p. 191-203.
8. Hoeks, C.M., et al., *Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging.* Radiology, 2011. **261**(1): p. 46-66.
9. Barentsz, J.O., et al., *ESUR prostate MR guidelines 2012.* Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 746-57.
10. Hynes, P.J. and J.P. Fraher, *The development of the male genitourinary system. I. The origin of the urorectal septum and the formation of the perineum.* Br J Plast Surg, 2004. **57**(1): p. 27-36.
11. Assinder, S.J. and H.D. Nicholson, *Physiology of the Prostate*, in *Male Reproductive Dysfunction*. 2007, CRC Press. p. 99-110.
12. Sun, Q., *Identifying FoxA1 interacting partners: Insight into androgen regulated prostatic genes*. 2010: Vanderbilt University.
13. Walz, J., et al., *A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update.* Eur Urol, 2016. **70**(2): p. 301-11.
14. McNeal, J.E., *The zonal anatomy of the prostate.* The prostate, 1981. **2**(1): p. 35-49.
15. Stamey, T.A., *Adenocarcinoma of the prostate.* Campbell's Urology., 1992: p. 1159-1221.

16. Meyer, F., et al., *Dietary fat and prostate cancer survival.* Cancer Causes Control, 1999. **10**(4): p. 245-51.
17. Amin, M., et al., *Zonal anatomy of prostate.* Annals of King Edward Medical University, 2010. **16**(3): p. 138-138.
18. Arıncı, K. and A. Elhan, *Anatomi. 2. cilt, 4. baskı.* Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, 2006: p. 54-7.
19. Baader, B. and M. Herrmann, *Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis.* Clin Anat, 2003. **16**(2): p. 119-30.
20. Myers, R.P., *Detrusor apron, associated vascular plexus, and avascular plane: relevance to radical retropubic prostatectomy--anatomic and surgical commentary.* Urology, 2002. **59**(4): p. 472-9.
21. Mauroy, B., et al., *The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservation techniques.* Surg Radiol Anat, 2003. **25**(1): p. 6-15.
22. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.* Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
23. Müdürlüğü, S.A.G., *Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015.* Ankara: Sistem Ofset Basım Yayın, 2016.
24. Zorlu, F., *Türkiye'de Prostat Kanseri İnsidansı: Epidemiyolojik bir Çalışma (PROSTATTURK).*
25. Remzi, M., M. Waldert, and B. Djavan, *Prostate cancer in the ageing male.* Journal of Men's Health and Gender, 2004. **1**(1): p. 47-54.
26. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2008.* CA Cancer J Clin, 2008. **58**(2): p. 71-96.
27. Montironi, R., M. Scarpelli, and A. Lopez Beltran, *Carcinoma of the prostate: inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors.* Virchows Arch, 2004. **444**(6): p. 503-8.
28. Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer.* World J Urol, 2012. **30**(2): p. 143-8.
29. Thomas, L.N., et al., *Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer.* Eur Urol, 2008. **53**(2): p. 244-52.
30. Thomas, L.N., et al., *Overexpression of 5 alpha-reductase type 1 increases sensitivity of prostate cancer cells to low concentrations of testosterone.* Prostate, 2009. **69**(6): p. 595-602.

31. Bostwick, D.G., et al., *Human prostate cancer risk factors.* Cancer, 2004. **101**(10 Suppl): p. 2371-490.
32. Azzouni, F. and J. Mohler, *Role of 5alpha-reductase inhibitors in prostate cancer prevention and treatment.* Urology, 2012. **79**(6): p. 1197-205.
33. Ho, S.M., et al., *Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(3): p. 591-614, ix.
34. Gronberg, H., *Prostate cancer epidemiology.* Lancet, 2003. **361**(9360): p. 859-64.
35. Price, A.J., et al., *Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(9): p. 1531-41.
36. Klein, E.A. and R. Silverman, *Inflammation, infection, and prostate cancer.* Curr Opin Urol, 2008. **18**(3): p. 315-9.
37. Sutcliffe, S., et al., *Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration.* J Urol, 2006. **175**(5): p. 1937-42.
38. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.* N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
39. Heinonen, O.P., et al., *Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial.* J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(6): p. 440-6.
40. Carter, B.S., et al., *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features.* J Urol, 1993. **150**(3): p. 797-802.
41. Wein, A.J., et al., *Campbell-Walsh urology: expert consult premium edition: enhanced online features and print, 4-volume set*. 2011: Elsevier Health Sciences.
42. Kral, M., et al., *Genetic determinants of prostate cancer: a review.* Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2011. **155**(1): p. 3-9.
43. Chalasani, P., *Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium.* J Natl Cancer Inst, 1999. **91**: p. 1310-6.
44. Rubin, M.A., et al., *10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer.* Hum Pathol, 2000. **31**(4): p. 504-8.
45. Tavora, F. and J.I. Epstein, *High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 28 cases.* Am J Surg Pathol, 2008. **32**(7): p. 1060-7.

46. Harvei, S., et al., *Is prostatic intraepithelial neoplasia in the transition/central zone a true precursor of cancer? A long-term retrospective study in Norway.* Br J Cancer, 1998. **78**(1): p. 46-9.
47. DeMarzo, A.M., et al., *Pathological and molecular aspects of prostate cancer.* Lancet, 2003. **361**(9361): p. 955-64.
48. Epstein, J.I., *Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy.* Hum Pathol, 1995. **26**(2): p. 223-9.
49. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas.* Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
50. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging.* J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
51. Epstein, J.I., et al., *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System.* Am J Surg Pathol, 2016. **40**(2): p. 244-52.
52. Moch, H., et al., *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours.* Eur Urol, 2016. **70**(1): p. 93-105.
53. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
54. Epstein, J.I., *An update of the Gleason grading system.* J Urol, 2010. **183**(2): p. 433-40.
55. Marcus, D.M., et al., *A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008.* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2012. **15**(3): p. 283-8.
56. Hameed, O. and P.A. Humphrey, *Stratified epithelium in prostatic adenocarcinoma: a mimic of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.* Mod Pathol, 2006. **19**(7): p. 899-906.
57. Shen, S.S., et al., *Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance.* Hum Pathol, 2006. **37**(6): p. 726-34.
58. Epstein, J.I., et al., *Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference.* Am J Surg Pathol, 2014. **38**(8): p. e6-e19.

59. Humphrey, P.A., et al., *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours.* Eur Urol, 2016. **70**(1): p. 106-119.
60. Richie, J.P., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination.* Urology, 1993. **42**(4): p. 365-74.
61. Carvalhal, G.F., et al., *Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less.* J Urol, 1999. **161**(3): p. 835-9.
62. Wang, M., et al., *Purification of a human prostate specific antigen.* Investigative urology, 1979. **17**(2): p. 159-163.
63. Papsidero, L.D., et al., *A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients.* Cancer Res, 1980. **40**(7): p. 2428-32.
64. Stamey, T.A., et al., *Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate.* N Engl J Med, 1987. **317**(15): p. 909-16.
65. Hernandez, J. and I.M. Thompson, *Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker.* Cancer, 2004. **101**(5): p. 894-904.
66. Polascik, T.J., J.E. Oesterling, and A.W. Partin, *Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going.* J Urol, 1999. **162**(2): p. 293-306.
67. Oesterling, J.E., et al., *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges.* Jama, 1993. **270**(7): p. 860-4.
68. Benson, M.C. and C.A. Olsson, *Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management.* Cancer, 1994. **74**(6): p. 1667-73.
69. Kalish, J., W.H. Cooner, and S.D. Graham, 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**(5): p. 601-6.
70. Yu, H., et al., *Ultrasensitive assay of prostate-specific antigen used for early detection of prostate cancer relapse and estimation of tumor-doubling time after radical prostatectomy.* Clin Chem, 1995. **41**(3): p. 430-4.
71. Pinto, F., et al., *Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives.* Urol Int, 2011. **86**(4): p. 373-82.
72. Kuligowska, E., et al., *Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers.* Radiology, 2001. **220**(3): p. 757-64.

73. Hricak, H., et al., *Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective.* Radiology, 2007. **243**(1): p. 28-53.
74. Mitterberger, M., et al., *A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection.* Prostate, 2007. **67**(14): p. 1537-42.
75. Pallwein, L., et al., *Real-time elastography for detecting prostate cancer: preliminary experience.* BJU Int, 2007. **100**(1): p. 42-6.
76. Norberg, M., et al., *The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer.* Urology, 1997. **50**(4): p. 562-6.
77. Carter, H.B., et al., *Early detection of prostate cancer: AUA Guideline.* J Urol, 2013. **190**(2): p. 419-26.
78. Chen, M.E., et al., *Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis.* J Urol, 1997. **158**(6): p. 2168-75.
79. Anastasiadis, A.G., et al., *MRI-guided biopsy of the prostate increases diagnostic performance in men with elevated or increasing PSA levels after previous negative TRUS biopsies.* Eur Urol, 2006. **50**(4): p. 738-48; discussion 748-9.
80. Vinjamoori, A.H., et al., *Atypical metastases from prostate cancer: 10-year experience at a single institution.* AJR Am J Roentgenol, 2012. **199**(2): p. 367-72.
81. de Rooij, M., et al., *Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis.* AJR Am J Roentgenol, 2014. **202**(2): p. 343-51.
82. Bomers, J.G. and J.O. Barentsz, *Standardization of multiparametric prostate MR imaging using PI-RADS.* Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 431680.
83. Villeirs, G.M., et al., *Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients.* Eur J Radiol, 2011. **77**(2): p. 340-5.
84. Rothke, M., et al., *[PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate].* Rofo, 2013. **185**(3): p. 253-61.
85. Hovels, A.M., et al., *The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis.* Clin Radiol, 2008. **63**(4): p. 387-95.
86. Hambrock, T., et al., *Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen.* J Urol, 2010. **183**(2): p. 520-7.
87. Barrett, T., B. Turkbey, and P.L. Choyke, *PI-RADS version 2: what you need to know.* Clin Radiol, 2015. **70**(11): p. 1165-76.

88. Djavan, B., et al., *Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review.* Eur Urol, 2002. **42**(2): p. 93-103.
89. Davidson, D., et al., *Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies.* J Urol, 1995. **154**(4): p. 1295-9.
90. Kronz, J.D., et al., *Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy.* Am J Surg Pathol, 2001. **25**(8): p. 1079-85.
91. Borboroglu, P.G., et al., *Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy.* J Urol, 2001. **166**(3): p. 866-70.
92. Walz, J., et al., *High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series.* Eur Urol, 2006. **50**(3): p. 498-505.
93. Brawer, M.K., et al., *Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer.* Semin Urol Oncol, 1999. **17**(4): p. 206-21.
94. Spigelman, S.S., et al., *Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations.* J Urol, 1986. **136**(6): p. 1228-30.
95. Partin, A.W., et al., *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia.* J Urol, 1990. **143**(4): p. 747-52.
96. Schmidt, H., et al., *Serum YKL-40 predicts relapse-free and overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage I and II melanoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(5): p. 798-804.
97. Smith, J.A., Jr., et al., *Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial.* J Urol, 1997. **157**(3): p. 902-6.
98. Liebross, R.H., et al., *Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome.* Cancer, 1999. **85**(7): p. 1577-85.
99. Saliken, J.C., et al., *Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer.* Can Assoc Radiol J, 2000. **51**(2): p. 114-20.
100. Freedland, S.J., et al., *Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score.* J Urol, 2002. **167**(2 Pt 1): p. 516-20.

101. Stone, N.N., et al., *Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate.* J Urol, 1998. **160**(5): p. 1722-6.
102. Shen, G., et al., *Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis.* Skeletal Radiol, 2014. **43**(11): p. 1503-13.
103. Wolff, J.M., et al., *Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase.* Anticancer Res, 1999. **19**(4a): p. 2653-5.
104. Rana, A., et al., *Identification of metastatic disease by T category, gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate.* Br J Urol, 1992. **69**(3): p. 277-81.
105. Bruwer, G., C.F. Heyns, and F.J. Allen, *Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate.* Eur Urol, 1999. **35**(3): p. 223-7.
106. Dall'Era, M.A., et al., *Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature.* Cancer, 2008. **112**(8): p. 1650-9.
107. Wilt, T.J., et al., *Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer.* Ann Intern Med, 2008. **148**(6): p. 435-48.
108. Young, H.H., *The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. 1905.* J Urol, 2002. **168**(3): p. 914-21.
109. Memmelaar, J., *Total prostatovesiculectomy; retropubic approach.* J Urol, 1949. **62**(3): p. 340-8.
110. Aus, G., et al., *EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol, 2005. **48**(4): p. 546-51.
111. Lepor, H., *Practical considerations in radical retropubic prostatectomy.* Urol Clin North Am, 2003. **30**(2): p. 363-8.
112. Scardino, P., F. Abbas, and J. Adolfson, *Management of localized and regional diseases.* Prostate cancer: the 3rd international consultation on prostate cancer. Health Publications, Paris, 2003: p. 219-247.
113. Steinberg, A.P. and I.S. Gill, *Laparoscopic prostatectomy: a promising option in the treatment of prostate cancer.* Cleve Clin J Med, 2004. **71**(2): p. 113-4, 117-21.
114. Salomon, L., et al., *Combined reporting of cancer control and functional results of radical prostatectomy.* Eur Urol, 2003. **44**(6): p. 656-60.

115. Atug, F., et al., *Positive surgical margins in robotic-assisted radical prostatectomy: impact of learning curve on oncologic outcomes.* Eur Urol, 2006. **49**(5): p. 866-71; discussion 871-2.
116. Patel, V.R., et al., *Robotic radical prostatectomy in the community setting--the learning curve and beyond: initial 200 cases.* J Urol, 2005. **174**(1): p. 269-72.
117. Badani, K.K., S. Kaul, and M. Menon, *Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures.* Cancer, 2007. **110**(9): p. 1951-8.
118. Ahlering, T.E., et al., *Robotic radical prostatectomy: a technique to reduce pT2 positive margins.* Urology, 2004. **64**(6): p. 1224-8.
119. Menon, M., et al., *Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results.* Eur Urol, 2007. **51**(3): p. 648-57; discussion 657-8.
120. Coia, L.R., et al., *Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 Patterns of Care Study.* J Clin Oncol, 2000. **18**(3): p. 455-62.
121. Bagshaw, M.A., I.D. Kaplan, and R.C. Cox, *Prostate cancer. Radiation therapy for localized disease.* Cancer, 1993. **71**(3 Suppl): p. 939-52.
122. Leibel, S.A., et al., *Three-dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: interim report of a phase 1 dose-escalation study.* J Urol, 1994. **152**(5 Pt 2): p. 1792-8.
123. Lam, J.S., et al., *Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer.* J Urol, 2006. **175**(1): p. 27-34.
124. Morote, J., et al., *Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy.* BJU Int, 2009. **103**(3): p. 332-5; discussion 335.
125. Zhang, X.Z., et al., *Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer.* Urology, 1996. **47**(3): p. 402-4.
126. Schally, A.V., A.J. Kastin, and A. Arimura, *Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies.* Fertil Steril, 1971. **22**(11): p. 703-21.
127. Seidenfeld, J., et al., *Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis.* Ann Intern Med, 2000. **132**(7): p. 566-77.
128. Chengalvala, M.V., J.C. Pelletier, and G.S. Kopf, *GnRH agonists and antagonists in cancer therapy.* Curr Med Chem Anticancer Agents, 2003. **3**(6): p. 399-410.
129. Sethi, R. and N. Sanfilippo, *Six-month depot formulation of leuprorelin acetate in the treatment of prostate cancer.* Clin Interv Aging, 2009. **4**: p. 259-67.

130. Klotz, L., et al., *The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer.* BJU Int, 2008. **102**(11): p. 1531-8.
131. Tombal, B., et al., *Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics.* Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 836-42.
132. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease.* Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 61-71.
133. Molina, A. and A. Belldegrun, *Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling.* J Urol, 2011. **185**(3): p. 787-94.
134. Tyrrell, C.J., et al., *Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for the treatment of patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group.* Eur Urol, 1998. **33**(1): p. 39-53.
135. Tyrrell, C.J., et al., *A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer.* Eur Urol, 1998. **33**(5): p. 447-56.
136. Schmitt, B., et al., *Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review.* Urology, 2001. **57**(4): p. 727-32.
137. Moul, J.W., *Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer.* Cancer, 2009. **115**(15): p. 3376-8.
138. Abrahamsson, P.A., *Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature.* Eur Urol, 2010. **57**(1): p. 49-59.
139. Calais da Silva, F.E., et al., *Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group.* Eur Urol, 2009. **55**(6): p. 1269-77.
140. Scher, H.I., et al., *Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group.* J Clin Oncol, 2008. **26**(7): p. 1148-59.
141. D'Amico, A.V., et al., *Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer and risk of death.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(1): p. 10-5.

142. Di Lorenzo, G., et al., *Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies.* Drugs, 2010. **70**(8): p. 983-1000.
143. Puche, C., et al., *Expression and enzymatic activity of the P450c17 gene in human adipose tissue.* Eur J Endocrinol, 2002. **146**(2): p. 223-9.
144. Attard, G., et al., *Antitumor activity with CYP17 blockade indicates that castration-resistant prostate cancer frequently remains hormone driven.* Cancer Res, 2009. **69**(12): p. 4937-40.
145. Pienta, K.J. and D. Bradley, *Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer.* Clin Cancer Res, 2006. **12**(6): p. 1665-71.
146. Hugosson, J., et al., *Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial.* Lancet Oncol, 2010. **11**(8): p. 725-32.
147. Heijnsdijk, E.A., et al., *Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer.* Br J Cancer, 2009. **101**(11): p. 1833-8.
148. Shah, N., et al., *Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines.* Rev Urol, 2018. **20**(2): p. 77-83.
149. Kuru, T.H., et al., *Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate.* BJU Int, 2013. **112**(8): p. 1080-7.
150. Cormio, L., et al., *Development and Internal Validation of Novel Nomograms Based on Benign Prostatic Obstruction-Related Parameters to Predict the Risk of Prostate Cancer at First Prostate Biopsy.* Front Oncol, 2018. **8**: p. 438.
151. Etzioni, R. and R. Gulati, *Recent Trends in PSA Testing and Prostate Cancer Incidence: A Look at Context.* JAMA Oncol, 2016. **2**(7): p. 955-6.
152. Gulati, R., et al., *Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening.* Cancer, 2014. **120**(22): p. 3519-26.
153. Yunkai, Z., et al., *Comparison of contrast-enhanced ultrasound targeted biopsy versus standard systematic biopsy for clinically significant prostate cancer detection: results of a prospective cohort study with 1024 patients.* World J Urol, 2018.
154. Osses, D.F., et al., *Prostate cancer detection rates of magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy related to Prostate Imaging Reporting and Data System score.* World J Urol, 2017. **35**(2): p. 207-212.
155. Pokorny, M., et al., *Reply to Yaalini Shanmugabavan, Stephanie Guillaumier and Hashim U. Ahmed's letter to the editor re: Morgan R. Pokorny, Maarten de Rooij, Earl*

Duncan, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. Eur Urol 2014;66:22-9. Eur Urol, 2015. **67**(3): p. e54-5.

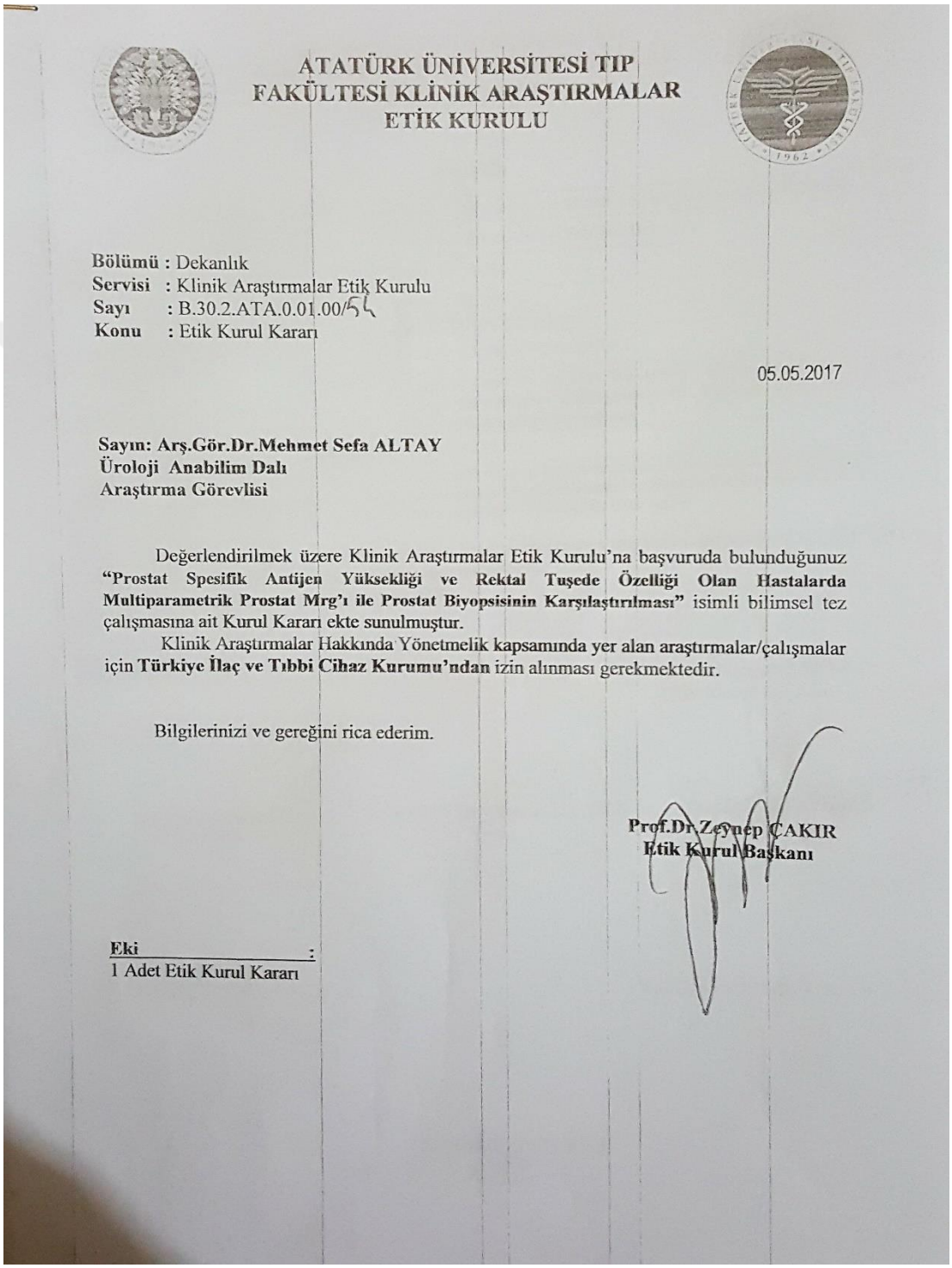
156. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study.* Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
157. Costa, D.N., et al., *Prospective Inclusion of Apparent Diffusion Coefficients in Multiparametric Prostate MRI Structured Reports: Discrimination of Clinically Insignificant and Significant Cancers.* AJR Am J Roentgenol, 2019. **212**(1): p. 109-116.
158. Orczyk, C., et al., *Prostate cancer heterogeneity: texture analysis score based on multiple MRI sequences for detection, stratification and selection of lesions at time of biopsy.* BJU Int, 2018.
159. Bass, E.J., et al., *Prostate cancer diagnostic pathway: Is a one-stop cognitive MRI targeted biopsy service a realistic goal in everyday practice? A pilot cohort in a tertiary referral centre in the UK.* BMJ Open, 2018. **8**(10): p. e024941.
160. Popita, C., et al., *Interobserver agreement in prostate cancer detection using multiparametric MRI.* J buon, 2018. **23**(4): p. 1061-1069.
161. Giganti, F., et al., *Sequential prostate MRI reporting in men on active surveillance: initial experience of a dedicated PRECISE software program.* Magn Reson Imaging, 2018. **57**: p. 34-39.
162. Walton-Diaz, A. and S. Rais-Bahrami, *When to Order an MRI in the Initial Evaluation and Management of Prostate Cancer.* Oncology (Williston Park), 2018. **32**(10): p. 501-4.
163. Choi, Y.H., et al., *Comparison of Cancer Detection Rates Between TRUS-Guided Biopsy and MRI-Targeted Biopsy According to PSA Level in Biopsy-Naive Patients: A Propensity Score Matching Analysis.* Clin Genitourin Cancer, 2019. **17**(1): p. e19-e25.
164. Kam, J., et al., *How accurate is multi-parametric MRI for predicting prostate cancer pathology and tumour staging in the real world? - An Australian multi-centre study.* BJU Int, 2019.
165. Bryant, R.J., et al., *Comparison of Prostate Biopsy with or without Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Detection: An Observational Cohort Study.* J Urol, 2019. **201**(3): p. 510-519.
166. Tonttila, P.P., et al., *Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based*

on Elevated Prostate-specific Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. Eur Urol, 2016. **69**(3): p. 419-25.

167. van der Leest, M., et al., *Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study.* Eur Urol, 2018.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL KARARI



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/54
Konu : Etik Kurul Kararı

05.05.2017

Sayın: Arş.Gör.Dr.Mehmet Sefa ALTAY
Üroloji Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Prostat Spesifik Antijen Yüksekliği ve Rektal Tuşede Özelliği Olan Hastalarda Multiparametrik Prostat Mrg'ı ile Prostat Biyopsisinin Karşılaştırılması"** isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan** izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Arş.Gör.Dr.Mehmet Sefa ALTAY
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Prostat Spesifik Antijen Yüksekliği ve Rektal Tuşede Özelliği Olan Hastalarda Multiparametrik Prostat Mrg'ı ile Prostat Biyopsisinin Karşılaştırılması**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 2 Karar No: 23**	**Tarih:** 05.05.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **kendisi tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Prof.Dr.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Yrd.Doç.Dr.İlker İNCE
Üye

Yrd.Doç.Dr.Zahide KOŞAN
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye