

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**12 KADRAN PROSTAT BİYOPSİSİ İLE
RADİKAL PROSTATEKTOMİ
PATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ömür MEMİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Haydar Kamil ÇAM

DÜZCE-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik açıdan yetişmem için çok önemli katkıları olan, bilgi, deneyim ve anlayışlarını hiçbir zaman esirgemeyen başta Sayın Hocam Prof. Dr. Ali EROL olmak üzere Hocalarım, Doç. Dr. R. Yavuz AKMAN, Prof. Dr. Ali TEKİN ve Yrd. Doç. Dr. M. Ali KAYIKÇI'ya,

Tezim konusunda ilgi ve emeğini esirgemeyen, eğitimim boyunca her sıkıntıda yanımda hissettiğim Prof. Dr. H. Kamil ÇAM'a şükranlarımı sunarım.

Kendisinden çok şey öğrendiğim kıdemlim ve dostum Dr. Murat ŞENER'e,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve tezim sırasında yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Olcay Yıldırım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babama,

Çok sevdiğim ağabeyim Uğur ve kardeşim Onur'a,

Her zorlukta yanımda olan ve tez süresince beni yalnız bırakmayan kayınvalidem ve kayınpederime,

Tanıştığımız günden beri beni çocukları gibi seven ve destekleyen Erna teyzem ve Heinz amcama,

Uzmanlık boyunca beni yalnız bırakmayan Dalmaç ve Bulut'a,

Tanıştığımız andan beri beni bir an olsun yalnız bırakmayan, uzak mesafede geçen uzmanlık süresi boyunca varlığı ile bana güç veren, bu tezi benden daha fazla hak eden, hayatımın en önemli iki varlığından biri olan sevgili eşim Dr. Nursu MEMİK'e,

Hayatımın en önemli diğer varlığı olan, canımın içi biricik kızım Gümüşsu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömür MEMİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1-3
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. Prostatın embriyolojisi, anatomisi, histolojisi ve patolojisi	4-9
2.2. Prostat kanseri epidemiyolojisi ve etyolojisi	10-11
2.3. Prostat kanserinin sınıflandırma ve evrelendirmesi	12-13
2.4. Prostat kanserinin tanı ve tarama yöntemleri	14-15
2.5. Prostat kanseri risk grupları ve tedavi seçenekleri	16-21
3.GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. Hasta seçimi	22
3.2. Biyopsi ve radikal prostatektomi işlemi	22-23
3.3. Histopatolojik değerlendirme	23-24
3.4. İstatistiksel incelemeler	24-25
4.BULGULAR	26-40
5.TARTIŞMA	41-49
6.SONUÇ	50-51
7.ÖZET	52-53
8. İNGİLİZCE ÖZET	54-55
9. KAYNAKLAR	56-64
10. RESİMLEMELER LİSTESİ	65-66
11. ÖZGEÇMİŞ	67-68
12. EKLER	69

SİMGE ve KISALTMALAR

PSA	Prostat spesifik antijen
PRM	Parmakla rektal muayene
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TRIB	Transrektal iğne biyopsisi
TZ	Transizyonel zon
RP	Radikal prostatektomi
BPH	Beningn prostat hiperplazisi
HGPIN	Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi
ASAP	Atipik küçük bez proliferasyonu

1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Prostat kanseri erkek popülasyonunun önemli sağlık sorunlarından biri konumundadır. Erkeklerde görülen en sık kanser olmakla beraber, kansere bağlı ölümlerde de akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Nitekim Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995 ile 2007 yılları arasında 2,6 milyon erkek prostat kanseri tanısı almış ve bunların 375.000'i prostat kanseri nedeniyle yaşamını yitirmiştir.¹ Avrupa'da da her yıl tanı alan yaklaşık 2,6 milyon kanser vakasının %11'ini ve Avrupa Birliği'nde erkek kanser ölümlerinin ise yaklaşık %9'unu prostat kanseri oluşturmaktadır.^{2,3}

Prostat kanserinin bu son derece yüksek sıklık oranları ve ileri evre hastalıkta etkin tedavinin mümkün olmaması, küratif tedavi imkanlarının bulunduğu erken evrede tanı ile ilgili çabaları yoğun olarak gündeme getirmiştir. Bunun sonucunda hastalara kür şansının bulunduğu asemptomatik erken evrede tanı konabilmesi için tarama yaklaşımları giderek yaygınlaşmıştır. Bu bağlamda prostat spesifik antijen (PSA) bir tümör belirteci ve tarama testi olarak tüm dünyada giderek artan bir popülerite kazanmıştır. PSA kullanımının yaygınlaşmasıyla erken evre tanı oranları da artmıştır.

Standart tarama PSA ve parmakla rektal muayene (PRM) ile yapılırken, artık histolojik tanıda transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi altın standart yöntem haline almıştır. İlk kez Hodge ve arkadaşları⁴ ultrasonografi eşliğinde sistematik sekstant biyopsiyi tanımlamışlardır. Bu orijinal sekstant tekniği orta-parasagittal düzlemde prostatın her iki lobunun apeks, orta ve bazal alanlarını içeren 6 alandan oluşmaktaydı. Takip eden yıllarda bir çok prostat kanserinin periferik zona lokalize olması nedeniyle sekstant biyopsi tekniği, orta-parasagittal alandan daha laterale odaklanılarak uygulanmaya başlanmıştır.⁵ Eş zamanlı klinik çalışmalarda tekrar biyopsilerde önemli oranda kanser tanısının konulmasıyla, standart olarak görülen 6 kor sayısının yetersiz olduğu anlaşılmıştır. Nitekim Eskew ve arkadaşlarının⁶ çalışmasında sadece eklenmiş kordlardan %35 (17/48) oranında kanser teşhis edildiği rapor edilmiştir. Bunun sonucunda ilk biyopsinin etkinliğini arttırmak amacıyla kor sayısının yükseltilmesi yönünde ortak görüş

birliği oluşmaya başlamıştır.⁷ Nitekim kor sayılarının artırılması ve daha lateral örneklemelerin gereksinimi bir çok çalışmada gösterilmiş, 10-12 ve uzak lateral örneklemelerin kanser tanısını önemli oranda artırdığı belirtilmiştir.⁸ Ancak halen gerek odaksal, gerekse de sayısal açıdan ideal biyopsi şeması konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Son yıllarda güncel olan bu biyopsi stratejisinin etkinliğinin araştırılmasının pratik yollarından birisi de radikal prostatektomi spesmen haritaları ile pozitif biyopsi odaklarının karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırmalar sayesinde ideal biyopsi kor ve odak şemasının oluşturulmasının yanısıra, birtakım biyopsi parametrelerinin de kullanımı konusunda fikir elde edilmesi mümkün olabilecektir. Daha önce yapılan çalışmalarda araştırmacılar Gleason grade, pozitif kor sayısı, pozitif kor yüzdesi, tümör uzunluğu ve tümör yüzdesi gibi parametrelerin tümör volümü ve kesin patoloji sonucunu tahmin etmedeki önemini araştırmışlardır.^{9,10,11} Bu parametreler içinde en çok kullanılan Gleason dereceleme sistemidir. Bu bağlamda biyopsi Gleason paternlerinin radikal prostatektomi spesmen patolojilerini öngörmedeki yeterliliğini sorgulayan birçok çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle iyi diferansiye olarak raporlanan biyopsi Gleason sonuçlarının, radikal prostatektomi spesmen patoloji raporlarında sıklıkla daha yüksek derecelendirildiği ve değişik oranlarda düşük ve yüksek derecelendirmelerin olduğu vurgulanmıştır.^{9,12} Operasyon ncesi kanser yaygınlığı ile ilgili net bilgi elde edilip edilemeyeceği ile ilgili diğer bir yöntem ise, TRUS eşliğinde biyopsi ile radikal prostatektomi spesmen patolojilerindeki kanser lokalizasyonlarının doğruluğunun karşılaştırılmasıdır. Nitekim bununla ilgili yapılan çalışmalarda özellikle biyopside tek taraflı raporlanan birçok kanserin, operasyon sonrası patoloji raporlarında iki taraflı olarak raporlandığı ve biyopsinin sıklıkla iki taraflı kanseri yakalamadaki etkinliğinin düşük olduğu yönündedir.^{13,14}

Öte yandan biyopside elde edilen patolojik verilere (zellikle tümör volümü ve Gleason grade ağırlıklı olmak üzere) göre bazı hastalar için klinik önemsiz kanser ihtimaliyle küratif tedavinin progresyona kadar ertelendiği aktif izlem gibi yaklaşımların da gündemde olduğu, hatta bazen tedavisiz bekle-gr politikalarının uygulanabildiği ortadadır. Bu gibi küratif tedavilerin ertelendiği veya hiç önerilmediği durumlar için karar verdirici unsur hemen hemen tamamen TRUS biyopsi sonuçları olmaktadır. Biyopsi işleminin özellikle sayı ve lokalizasyon açısından standardize edilmesi, bu açıdan da büyük önem taşımaktadır. Hatta gelecekte biyopsi verilerine dayanan klinik çalışmaların da

değerli olabilmesi bakımından herkesce bilinen ve kabul gören ortak bir biyopsi şemasının oluşturulması bir zorunluluktur. Dolayısıyla biyopsi bulgularının klinik olarak son derece önemli olduğu ve çalışmalarla etkinliğinin devamlı sorgulanması gerektiği şüphe götürmeyen bir gerçektir.

Bu çalışmada literatürde ilk defa lateral ve uzak-lateral olmak üzere toplam olarak alınan 12 kor TRUS eşliğindeki prostat biyopsi parametrelerinin, radikal prostatektomi patolojisini öngörmedeki etkinliğinin araştırılması planlandı. Biyopsi Gleason diferansiyasyon dereceleri, tümör volümleri, klasik sekstant ve eklemiş olan uzak lateral biyopsi korları ile elde edilen kanser lokalizasyonları gibi parametrelerin radikal prostatektomi patoloji sonuçlarını öngörmedeki başarısı incelendi. Böylece gerek optimum biyopsi odak sayılarının, gerek kor lokalizasyonlarının tayininde hangi odakların mutlaka konuşlandırılması gerektiğinin tespit edilmesi, bu bağlamda standart ideal bir TRUS biyopsi stratejisinin oluşmasında katkı sağlanması hedeflendi.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1 PROSTAT EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ VE PATOLOJİSİ

Embriyoloji:

Üriner ve genital sistem karın boşluğunun arka duvarında yer alan ortak bir mezodermal şişkinlikten (intermediate mezoderm) gelişmektedir. Her iki sistemin boşaltım kanalları embriyonel gelişimin ilk evresinde ortak bir boşluğa (kloaka) açılır. Ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Primitif ürogenital sinüs mesane, prostatik üretra ve penil üretraya farklılaşır.

Prostatik üretra epitelyumu embriyonel gelişimin üçüncü ayında prolifer olmaya başlayarak çevresindeki mezanşimal doku içine penetre olan bazı tomurcuklanmalar gösterir. Prostatın glandüler bez epiteli bu endodermal hücre tomurcuklarından gelişirken, epitel hücreleriyle ilişkili mezenşimden ise organın stroması ve düz kasları meydana gelmektedir.¹⁵

Prostatın büyümesi ve gelişmesi fetal testislerden androjen üretimine bağlıdır. Ürogenital sinusun diferansiyasyonu 5- α redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona (DHT) bağımlıdır. DHT, ürogenital sinusun pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir.¹⁶

Anatomi:

Prostat, erkek üreme bezinin en büyük aksesuar bezidir. Büyük bölümünü bez dokusu oluştururken, geri kalan kısmı kas ve bağ dokusu tarafından oluşturulur. Bu oran yaşa göre değişir. Kadındaki paraüretral bezlerin (skene bezleri) karşılığıdır.¹⁷ 20 yaşındaki erkekte, transvers çapı tabanda 4,5cm, vertikal çapı 3,5-4cm, anteroposterior çapı 3cm olan prostat bezi, ortalama 20gr ağırlığındadır.¹⁸

Prostat bezi mesane boynu ile ürogenital diyafram arasında, simfizis pubisin alt sınırının arkasında ve rektumun önünde yer almaktadır.¹⁹ Bazis adı verilen tabanı yukarıda, apeks adı verilen tepesi aşağıdadır. Ön yüzüne facies anterior, arka yüzüne facies posterior, sağ ve sol yan yüzlerine facies inferolateralis adı verilir.²⁰ Denonviller fasyası olarak bilinen ince bağ dokusu tabakası, posteriorda prostat ve veziküla seminalisleri rektumdan ayırır.¹⁸

Lowsley tarafından yapılan anatomik sınıflandırmada, prostat bezi, anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere 5 loba ayrılmıştır.²¹ Mc Neal 1968'de yaptığı sınıflamada prostatı; glandüler ve nonglandüler elemanlar olarak sınıflandırmıştır. Glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve tranzisyonel zon olmak üzere 3 bölgeye, nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere 2 bölgeye ayırmıştır.^{22,23} Klinik tarif olarak prostatın santral bir sulkus ile ayrılmış iki lateral lobdan ve yaşlı erkeklerde mesane içine doğru büyüyen median bir lobdan oluştuğu söylenir. Bu loblar normal prostat dokusundaki histolojik yapılara karşılık gelmez ancak transizyonel zonun lateral, periüretral bezlerin ise santral olarak patolojik büyümesine karşılık gelir.

1-Glandüler Prostat Dokusu

a) Santral Zon:

Prostat bezinin tabanından veru montanuma kadar uzanan, ejakulatuar kanalların etrafını saran zondur. Proksimal üretral segmentin içinde yer alır. Vezikülo seminalisler ve duktus deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler. Bu zon prostatın glandüler dokusunun %25'ini oluşturur. Büyük, irregüler yapıda asiniler içerir. Prostat kanserinin %5-10'u bu zondan gelişir.^{21,24}

b) Periferik zon:

Prostat bezinin bazal kısmında, santral ve transizyonel zonü çevreleyerek, distalde posterior, posterolateral ve lateral yönde uzanır. Periferik zon glandüler prostat dokusunun % 70'ini oluşturmaktadır. Periferik zon glandüleri, düz kas ve kollajenden oluşan gevşek stromada yerleşmiştir. Karsinomaların %70-75'i bu bölgeden gelişmektedir.^{25,26} Kronik prostatitin de en sık oluştuğu bölgedir.

c) Tranzisyonel Zon (TZ):

Prostat volümünün en küçük kısmını oluşturur ve glandüler prostat dokusunun yaklaşık %5'i kadardır. Büyük bir bölümü üretranın önünde yer alır. Benign prostat hiperaplazisi buradan köken almakla birlikte prostat kanserinin %15-20'si bu zondan gelişmektedir.^{24,27}

2-Nonglandüler Prostat Dokusu

a) Proksimal (preprostatik) sfinkter:

Proksimal üretrayı çepeçevre saran kas liflerinin oluşturduğu bölgedir. Seminal sıvının ejakülasyon sonrasında retrograd olarak geriye kaçışını engeller. İstirahat tonisitesi sayesinde proksimal üretral segmentin kapanmasına yardımcı olur.^{25,26,28}

b) Anterior fibromusküler stroma:

Anterior fibromusküler stroma mesane boynundan başlayarak aşağıya doğru genişleyerek ilerler ve prostat apeksinde daralarak üretra ile birleşir. İçeriğinde çok az bez yapısı ihtiva eder ve fibröz doku ve düz kas liflerinden oluşmuştur.^{26,28}

Sıklıkla prostatın arteriyel dolaşımı internal iliak arterin bir parçası olan inferior vezikal arterden köken alır. Bu arter, üreter alt ucuna ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 hizalarında prostata girer.²⁹ Bu nedenle bu arterler prostat adenomu rezeksiyonu sırasında saat 4 ve 8 pozisyonlarında mesane boynunda ortaya çıkabilir ve ciddi kanamalara neden olabilirler. Buna ek olarak internal pudental ve orta rektal arter de prostatın beslenmesine katkıda bulunurlar.^{22,23,30} Prostatı drene eden venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus, derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur. Prostatik venöz pleksus, süperiorda vezikal venöz pleksus, posteriorda ise internal vertebral venöz pleksus ile devamlılık gösterir.³⁰ Prostatın lenfatik drenajı obturator, internal iliak ve eksternal iliak lenf nodlarına doğru olur. Bu bölgelerden gelen lenfatikler iliak lenf nodları aracılığı ile preaortik lenf nodlarına drene olurlar.³⁰ Bununla birlikte drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olabilir. Prostatın innervasyonu inferior hipogastrik pleksus tarafından yönetilir. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları beslerler. Parasempatik lifler pelvik splanik sinirlerden (S2-S4

seviyesinden) köken alıp prostatın musküler stromasına dağılırlar ve mesane kasları ile devam ederler. Parasempatik sinirler asinoslarda sonlanır ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik sinirler ise tümüyle sekretuardırlar.^{22,23,31}

Histoloji:

Prostat glandı periferel zon, santral zon ve transizyonel zon adı verilen histolojik ve biyolojik olarak farklılık gösteren üç ana glandüler bölgeden oluşur. Santral zon göreceli olarak karsinom ve diğer hastalıklara dirençliken, transizyonel zon prostat hiperplazisinin ana orijin alanıdır. Prostat, fibromusküler stroma içinde 30-50 adet tubuloalveolar glanddan oluşur. Her bir tubuloalveolar glandın duktusu prostatik üretraya açılır.³² Bununla birlikte glandın anteromedial bölümünde yoğunlaşmış birkaç önemli nonglandüler alan mevcuttur. Her glandüler alanın kendine özgü yapısal ve stromal özellikleri vardır. Bütün zonlarda hem duktus hem de asiniler sekretuar epitelyum tarafından döşenmiştir. Organın glandüler komponenti asinus ve duktuslardan oluşur. Duktuslar, büyük (primer, major, ekskretuar) ve periferik (sekonder, minör) olmak üzere ikiye ayrılır.³³ Glandüler epitel üç tip hücreden oluşur: 1-sekretuar hücreler, 2-bazal hücreler, 3-nöroendokrin hücreler. Sekretuar hücreler, glandın luminal yüzeyinde yerleşirler. Kolumnar ya da küboidal şekilli hücrelerdir. Bu hücreler seminal sıvıyı sekrete ederler. PSA ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar.^{26,34} Sekretuar hücreler, vimentin ve düşük molekül ağırlıklı keratin eksprese ederler. Her zon endokrin ve parakrin bezlerle döşenmiş sekretuar hattın altında olan bazal hücre tabakası ihtiva etmektedir. Bazal hücrelerin, sekretuar hücrelerin stem-cell popülasyonu olduğu düşünülmektedir. Sekretuar hücreleri bazal membrandan ayıran devamlı bir hücre tabakasıdır. Bazal hücreler, dar sitoplazmalı, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar, hiperkromatik, oval nüveli hücrelerdir. Bazal hücreler, sekretuar hücrelerden daha az diferansiyedir ve myoepitelyal fenotipte değildir. Fokal androjen reseptör immün reaktivitesi gösterirler.^{26,33,34} Nöroendokrin hücreler prostatik epitelde en az izlenen hücrelerdir ve genellikle rutin hematoksilen eozin boyalı preparatlarda saptanamaz. Yalnız istisna olarak büyük eozinofilik granülleri olan nadir hücreler görülebilir.³⁵ Bu hücrelerin fonksiyonları bilinmese de diğer organlardaki nöroendokrin hücrelere benzer şekilde, büyüme ve gelişmede endokrin ve parakrin düzenleyici bir rol oynarlar. Çoğu kez normal histolojiden farklı olarak ortaya çıkan oluşumlar postinflamatuvar atrofi, bazal hücre hiperplazisi, benign nodüler hiperplazi, atipik

adenomatöz hiperplazi ve duktus asiner displazisidir. Bu lezyonlar çoğu zaman özellikle de biyopsi materyallerinde karsinoma ile karıştırılmaktadır.³⁶

Patoloji:

Geçtiğimiz dekat içinde sekstant biyopsi tekniği prostat kanserinin yakalanmasında standart metod olarak ortaya çıkmıştır. Prostat iğne biyopsisine bağlı materyal incelemesi sırasında 4 ana kategori göz önünde tutulmaktadır. Bunlar; 1)Prostat kanseri, 2)High-grade intraepitelyal neoplazi (HIGH-PIN), 3)Atipik small asiner proliferasyon (ASAP), 4)Benign şeklinde sıralanabilir. Patologlar yalnız doğru tanı koymanın yanı sıra tanı sonrası klinik takip ve tedavi içinde gerekli prognostik bilgilere ışık tutmalıdır. Prostat kanserinin histolojik derecesi biyolojik davranışının en önemli belirteçlerinden birisidir. Bununla birlikte tanıda birçok sistem tanımlanmış fakat günümüzde en geniş kullanılan ve kabul gören Gleason dereceleme sistemi olmuştur.³⁷ Karakteristik asiner tip prostat adenokarsinomu tanısında Gleason tarafından kullanılan minimal kriter; tek tabakalı epitel tarafından kaplanmış nispeten düzgün küçük glandların proliferasyonu ile en az birkaç hücrenin belirgin nükleol içermesidir.³⁸ Bu kriterler kanser tanısında altı çizilen en önemli bulgular olarak gösterilmiştir.^{39,40,41} Gleason derecelendirme sistemi ilk olarak 1966 yılında prostat adenokarsinomu büyüme paternine dayanılarak tanımlandı.³⁸ Prostat kanserinde görülebilen birçok histolojik patern 5 ana dereceleme kategorisinde gruplandırılmıştır. Gleason grade 1 tümörleri genellikle, yuvarlak ve düzgün sınırlı uniform glandların sık olarak bir araya gelmesinden oluşmuştur. Bu genellikle transizyonel zon tümörleri hariç nadir olarak görülen paterndir ve neredeyse hiç iğne biyopsi spesmenlerinde görülmez. Gleason Grade 2 tümörleri Gleason Grade 1 tümörlerine benzer olmakla birlikte, daha az uniform glandların, gevşek olarak bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Glandlar arasında az miktarda stroma bulunur ve kenarları daha düzenlidir. Grade 2 tümörlerin şekil ve büyüklükleri birçok değişkenlik gösterir ve daha fazla stroma tarafından bölünmüşlerdir. Gleason Grade 3 üç farklı patern içerir. Birinci paternde iyi şekilli relatif uniform glandlar infiltratif tarzda benign glandlar arasında büyümektedirler ve bu grade için anahtar niteliğindedirler. Glandların ölçü ve şekillerinde büyük farklılıklar vardır ve sık olarak yerleşmişlerdir. Fakat düzensizdirler ve iyi sınırlı değildirler. İkinci paternde birinci paternle benzerlik gösterir. Çok küçük glandlar ve ufak hücre kümelerinden oluşur, lümenleri farkedilmeyen ya da olmayan glandlar mevcuttur ve açılı

şekillidirler. Bununla birlikte birleşme olmaksızın şerit ve zincirlere bölünmüşlerdir (grade 4 patern). Üçüncü paternde ise tümör papiller veya gevşek kribriform yapıların keskin ve düzgün sınırlı yuvarlak kitlelerinden oluşur. Bazı yazarlar bunu papiller intraduktal tümör olarak isimlendirmektedir. Bunlar papiller ve kribriform yapılar içermektedir ve adalar halinde tümör hücreleri stromal infiltrasyon olmaksızın yumuşak ve uçları itilmiş yuvarlak şekillidirler. Gleason grade 4 birçok farklı yapı içermekte olup, en sık olan paterni küçük asiner yapılardır. Bunların bazıları iyi şekillenmiş lümen, şerit ve zincirler halinde birleşmişlerdir. Düzensiz sınırlı, düzensiz infiltrasyon gösteren birleşmiş glandlardan oluşurlar. Bu patern sıklıkla grade 3 olarak düşük raporlanır. Grade 4 tümörler invaziv görünümde daha irregüler kenarlı papiller ve kribriform yapılar içerir, buna rağmen bütün endometrioid kanserler bu gruba dahil değildir. Hipernefroid patern ki belirgin berrak sitoplazmalı kümeleşmiş hücrelerden oluşur, ve küçüktür hiperkromatik çekirdek Grade 4 olarak yorumlanır. Gleason Grade 5 iki ana patern içerir. Birinci patern glandüler diferansiyasyon için kanıtın çok az veya hiç olmadığı herhangi bir karsinomu tarif eder ve bu patern tek infiltre olmuş hücrelerden (signet-ring hücreli karsinom ihtiva edebilir), solid yapıli tümör hücrelerine kadar değişir. Santral nekrozlu, keskin dairesel yuvarlak kitle oluşturan, solid kribriform karsinom (komedokarsinom) ise diğer bir şeklidir.⁴² İkinci patern anaplastik karsinom olarak bilinir ve sadece adenokarsinom tanısı için yeterli gland ve vakuol formasyonu ihtiva eder.

2.2 EPİDEMİYOLOJİ ve ETYOLOJİ:

Epidemiyoloji:

Prostat kanseri ülkesel ve bölgesel büyük farklılıklar göstermekle birlikte dünyada en sık görülen dördüncü erkek malignitesidir. Ülkeler bazında ele alındığında gelişmiş batılı ülkelerde gelişmekte olan ülkelere oranla daha yüksek oranlarda görülmektedir. Uzak Doğu ülkelerinde özellikle Çin ve Japonya’da insidans ve mortalite oranlarının düşük olduğu gözlenmekle birlikte İskandinav ülkelerinde Güney Avrupa ülkelerine göre, Kuzey Amerika’da diğer Amerika bölgelerine göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Ülkemiz bazında ele alındığında düzenli kanser istatistikleri olmamakla birlikte, İzmir’de yapılan bir çalışmaya göre en sık görülen altıncı kanser olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte görülme sıklığının mesane kanserinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir.⁴³ Geçmiş dekadlara oranla hem dünyada hem de ülkemizde prostat kanseri tanısı alan hasta sayısı özellikle prostat spesifik antijenin rutin kullanıma girmesiyle hızla artış göstermektedir.

Etyoloji:

Prostat kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak multifaktöriyeldir. En belirgin risk faktörleri; yaş, androjen varlığı, ırk veya etnik grup, diyet, genetik ve çevresel faktörlerdir.⁴⁴

Yaş: Prostat kanseri gelişiminde yaş önemli bir etmendir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30 yaşındaki erkeklerin % 30’u, 50 yaşındaki erkeklerin % 50’si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu latent prostat kanserine sahiptir.⁴⁵

Hormonlar: Hormonlar özellikle androjenler prostat kanserinin gelişimini ve ilerlemesini etkilemektedir. Medikal veya cerrahi yöntemler ile testosteronun kesilmesi

sonucu prostat kanseri gerilemektedir.³³ Bu prostat kanseri tedavisinde hormonal tedavi kullanımının esasını oluşturmaktadır.

Diyet: Beslenme alışkanlıklarının özellikle latent prostat kanserinin klinik kansere dönüşümünde etkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.⁴⁶ Alınan kalsiyum miktarının fazla olmasının prostat kanseri için risk oluşturduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Yağdan zengin diyet riski artırırken soya içeriği yüksek olan diyet rejimleri prostat kanserine karşı koruyucu özelliktedir. Selenyum ve E vitaminin antioksidan özellikleri nedeniyle koruyucu etkisinin olduğu bununla birlikte A ve D vitamini eksikliğinin kanser riskini artırabileceği düşünülmektedir.⁴⁸

Coğrafi Özellikler: Coğrafi özellikler de prostat kanseri gelişiminde etkili olmaktadır. Prostat kanseri insidansı etnik populasyonlar ve ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde Asya'ya oranla daha yüksek oranda prostat kanserine rastlanmaktadır.⁴⁵ Ülkeler arasında farklılık gösterdiği gibi siyah ve beyaz ırk arasında da farklılık göstermektedir. Siyah ırkta görülme oranı beyaz ırktan bir buçuk kat daha fazladır.⁴⁹

Genetik: Ailesinde prostat kanseri öyküsü olan hastaların 1, 17 ve X kromozomlarındaki genlerde çeşitli değişiklikler saptanmıştır.⁵⁰ Yapılan çalışmalar ailesinde prostat kanseri olanlarda prostat kanseri olma riskinin normal bireylere göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Risk hastalık birinci derece akrabaların birinde mevcutsa 2 kat ikisinde mevcutsa 5 kat daha fazladır. Babasında 50 yaşın altında prostat kanseri tanısı konulmuş bir kişinin prostat kanseri olma riski ise normal kişilere göre 7 kat daha fazladır.⁵¹

2.3 SINIFLANDIRMA ve EVRELENDİRMESİ:

SINIFLANDIRMASI:

Prostat Karsinomlarının TNM Sınıflandırılması (WHO 2004)

T Primer tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör yok

T1 Görüntüleme ve palpasyon ile saptanmayan; klinik olarak değerlendirilemeyen tümör.

T1a İnsidental olarak incelenen dokunun %5 veya daha azında tümörün bulunması

T1b İnsidental olarak incelenen dokunun %5'inden fazlasında tümörün bulunması

T1c Tümörün iğne biyopsisi ile bulunması (örn; artmış PSA değeri yüzünden)

T2 Tümör prostat içerisinde sınırlı

T2a Tümörün bir lobun yarısı veya daha azında izlenmesi

T2b Tümörün bir lobun yarısından fazlasında izlenmesi

T2c Tümörün her iki lobda izlenmesi

T3 Tümörün prostat dışına yayılması

T3a Ekstrakapsüler yayılım

T3b Tümörün seminal veziküllere invazyonu

T4 Tümörün seminal veziküller dışında komşu dokulara invazyonu veya fiksasyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)

N-Bölgesel Lenf Düğümleri

Klinik

Nx Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı var

M-Uzak Metastazlar

Mx Uzak metastaz değeriendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

M1a Bölgesel olmayan lenf düğümü(leri) metastazı

M1b Kemik(ler) metastazı

M1c Diğer bölge(ler) metastazı

EVRELENDİRME:

Evre I T1a N0 M0 G1

Evre II T1a N0 M0 G2-4

T1b,c N0 M0 G'lerden herhangi biri

T1,T2 N0 M0 G'lerden herhangi biri

Evre III T3 N0 M0 G'lerden herhangi biri

Evre IV T4 N0 M0 G'lerden herhangi biri

T'lerden herhangi biri N1 M0 G'lerden herhangi biri

T'lerden herhangi biri, N'lerden herhangi biri, M1 G'lerden herhangi biri

2.4 TANI VE TARAMA YÖNTEMLERİ:

Lokalize prostat kanseri genellikle semptom vermemektedir. Bu nedenle prostat kanserinin erken tanısında tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tarama amacıyla kullanılan en önemli iki yöntem serum PSA düzeyi ve parmakla rektal muayenedir.⁵² Bununla birlikte prostat kanseri kesin tanısı biyopsi ile alınan prostat parçalarının histopatolojik incelemesiyle olur.

TARAMA YÖNTEMLERİ:

PSA:

PSA (prostat spesifik antijen) 33 kDalton ağırlığında 19q13 kromozomu üzerinde bulunan bir glikoproteindir. Serin proteaz aktivitesi vardır Prostat asinüslerini döşeyen epitel hücrelerinde üretilerek prostat kanal sistemine salgılanmaktadır. Esas görevi, ejakülasyonla ortaya çıkan seminal koagulumun likefaksiyonunu sağlamaktır.⁵³

PSA prostat kanseri taramasında en yaygın kullanılan laboratuvar testidir. Prostat kanserli hastalarda yüksek kan PSA değerleri görülmekle beraber yüksek PSA değerleri prostat kanserine spesifik değildir.

Normal serum PSA değerinde üst sınır geleneksel olarak 4ng/ml olarak kabul edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda PSA seviyesi 4 ng/ml'nin altında olan hastaların %15,2 sinde prostat kanseri olduğu görülmüştür. Bundan dolayı güvenli bir alt total PSA sınırının saptanmasının mümkün olmadığı düşünülmektedir.⁵⁴

PRM:

Prostat kanserinin tanısında PRM (parmakla rektal muayene) önemli yer tutmaktadır. Rektumdan parmak ile yapılan muayenede prostat volümü, sertliği ve yüzey durumu değerlendirilmektedir. PRM'de nodül, asimetri, yüzey düzensizliği, prostat kanseri

açısından hekimi şüphelendirmelidir. Ancak bu muayene bulguları prostat kanserini düşündürmekle beraber ayırıcı tanıda prostatit, prostat taşları, infarktüs, tüberküloz, cerrahi veya biyopsi sonrası değişiklikler unutulmamalıdır. Bu nedenle PSA ile birlikte PRM değerlendirmesi prostat kanseri tanısında daha etkili olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada yüksek PSA düzeyleri ile birlikte pozitif PRM bulgusunun olmasının prostat kanserinin tanı olasılığını artırdığı gösterilmiştir.⁵⁵

Prostat Biyopsisi:

Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi prostat kanseri tanısında kullanılan altın standart yöntemdir. Yükselmiş PSA değerleri ve PRM’de normal dışı muayene bulgusunun saptanması prostat biyopsisi yapılmasını gerektirmektedir. PSA için belirgin bir eşik değeri olmamakla birlikte günümüzde bir çok çalışmada 4ng/ml ve üzeri değer baz alınmaktadır. Nitekim günümüzde daha alt düzeylerde ki PSA seviyeleri için de biyopsi yapılması görüşü giderek artmaktadır. Prostat biyopsisi için kesin ve göreceli endikasyonlar şu şekilde sıralanabilir.⁵⁶

Kesin Endikasyonlar:

- 1) Serum PSA seviyesinin 4 ng/ml’nin üzerinde olması.
- 2) Normal dışı PRM bulgularının olması.
- 3) Daha önceki biyopside atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP) ya da yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) bulunması.

Göreceli Endikasyonlar:

- 4) Kanser tedavisi sonrası normal dışı parmakla rektal muayene bulgularının olması veya PSA değerlerinin yükselmesi.
- 5) Serum PSA değerlerinin yaşa özgü PSA değerlerinden yüksek olması.
- 6) Serbest PSA yüzdesinin belirlenen eşik değerin altında olması.
- 7) PSA hızının yıllık 0,75 ng/ml’den yüksek olması.
- 8) PSA dansitesinin 0,15’in üzerinde olması.

Bununla birlikte son zamanlarda PSA 2,5-4 ng/ml seviyeleri arasında prostat biyopsisi yapılması gerektiğini savunan çalışmalar vardır.⁵⁷

2.5 RİSK GRUPLARI ve TEDAVİ SEÇENEKLERİ:

RİSK GRUPLARI:

Prostat kanserinde risk grupları oluşturulurken hastanın PSA değeri Gleason skoru ve klinik evresi göz önüne alınmaktadır. Belirlenen bu risk gruplarına göre hastalara yapılacak olan tedavi şekli belirlenmektedir. Bu sisteme göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır.⁵⁸

Düşük risk: PSA değeri 10 ng/mL nin altında ve Gleason skor 6'nın altında, klinik evre T1c veya T2a.

Orta risk: PSA 10 ile 20 ng/mL arasında veya Gleason skor 7 veya klinik evre T2b.

Yüksek risk: PSA >20 ng/mL veya Gleason skor 8 ile 10 arasında veya klinik evre T2c.

Yakın ve Aktif İzlem:

Bugün Gleason skoru, klinik evre ve PSA progresyon gelişimi ihtimali için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Son verilere göre düşük riskli prostat kanseri hastaları (PSA <10, biyopsi Gleason skoru <6, T1c ve T2a, yaşam beklentisi 10 yılın altında olanlar) aktif izlem için iyi adaylardır. Yapılan çalışmalarda düşük dereceli lokalize prostat kanserlerinde 10-15 yıl içerisinde progresyon riskinin düşük olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Chodak⁶⁰ ve Albertsen⁶¹ yaptıkları çalışmalarda iyi diferansiye prostat kanserli hastalarda 20 yıllık yaşam beklentisini % 80-90 oranlarında bulmuşlardır. Aktif izlemin iki amacı bulunmaktadır: Birincisi progresyon gösterebilecek lokalize prostat kanserinde kesin tedaviyi sağlayabilmek, diğeri progresyon göstermesi beklenen prostat kanserli hastalarda tedavi sırasında oluşabilecek komplikasyonları azaltmaktır. Ortalama izlem süresi 64 ay olan 299 aktif izlem hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %34 ünde hızlı biyokimyasal progresyon ve klinik veya histolojik progresyon ortaya çıkmıştır.⁶² Bilinen

belirgin bir aktif izlem şeması olmamakla birlikte iyi bir aktif izlem periyodik fizik muayene, PSA takibi ve periyodik prostat biyopsilerini içermelidir.

Radikal Prostatektomi:

Prostat, seminal veziküller ve vas deferenslerin ampullasının çıkarıldığı cerrahi yöntemdir. Retropubik, perineal insizyon, laparoskopik ya da robotik teknikler uygulanabilir. Sinir koruyucu veya sinir koruyucu olmayan yöntemler kullanılabilir. Radikal retropubik prostatektomi ile aynı anda pelvik lenfadenektomi de yapılabilir. İlk olarak 1945 yılında Millin tarafından tanımlanmış olup 1970 yılında cerrahi tekniğin ve ilerleyen yıllarda da sinir koruyucu tekniğin Walsch tarafından geliştirilmesiyle prostat kanserinin kökten tedavisinde altın standart tedavi halini almıştır.

Eksternal Radyoterapi:

Eksternal radyoterapi 1930'dan beri tedavide kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve radyoterapinin belirli noktalara verilebilir hale gelmesi rektum ve ince barsak toksisiteelerini büyük oranda azaltmıştır. Radyoterapi planlanan hastalarda tedavi öncesi PRM, PSA düzeyi, Gleason skoru, biyopsideki pozitif odakların numaraları, grade ve perinöral invazyonun olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir. Uygulanacak dozun en az 72 Gy olması gerekmektedir. 72 Gy ve üzeri radyasyon dozu verilen hastalarda 72 Gy'in altında verilen hastalara göre hastalıksız sağ kalım süresinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁶³ Orta riskli prostat kanserinde ve T1c-T3 sınıftaki hastalarda 76-81 Gy arası verilen dozun 5 yıllık yaşam süresine belirgin katkısı birçok çalışmada gösterilmiştir.⁶⁴ Günlük pratikte tam bir konsensüs olmamasına rağmen 78 Gy'lik doz genel kabul görmektedir. 72 Gy radyoterapi alanlarda 6 aylık kısa süreli androjen kürü yararlıdır ama yüksek doz radyoterapide bu etki net değildir. Yüksek riskli hastalarda yüksek dozlu eksternal radyoterapi 5 yıllık biyokimyasal hastalıksız yaşam süresini uzatmaktadır ancak pelvis dışı relaps riski konusunda yetersizdir.⁶⁵

Brakiterapi:

Brakiterapi MR veya TRUS eşliğinde transperineal radyoaktif iğnelerin prostat içerisine yerleştirilmesi esasına dayanır. Radyoaktif madde olarak paladyum veya İyot 125 kullanılmaktadır. Transperineal düşük doz brakiterapi Evre T1b-T2a NO MO, Gleason skoru <6, PSA <10 ng/ml, biyopside tümör yüzdesi <%50, prostat hacmi <50cc ve uluslararası prostat semptom skoru iyi olan hastalarda güvenli ve etkili bir tekniktir.⁶⁶ Bazı yazarlar brakiterapiyi sadece düşük risk grubundaki hastalarda tercih ederken bazıları ise hem orta hem düşük risk grubunda tedavi olarak kullanmaktadırlar.⁶⁷ Yapılan çalışmalarda düşük doz transperineal brakiterapiye neoadjuvan veya adjuvan androjen tedavisi eklemenin bir yararı olmadığı gösterilmiştir.⁶⁸ Transperineal brakiterapi sonrasında bir çok hastada üriner retansiyon (%1,5-22) ve inkontinans (%0-19) gibi akut üriner semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Alternatif Lokal Tedavi Yöntemleri:

Radikal prostatektominin yanında, eksternal ışın radyoterapisi ve/veya brakiterapi, prostat kanserinin kriyo cerrahi ablasyonu ve yüksek duyarlıklı odaklanmış ultrason, radikal prostatektomi yapılamayan lokalize prostat kanserli hastalarda alternatif tedavi seçenekleridir.⁶⁹ Kriyo cerrahi ablasyon için uygun olan grup organ sınırlı, prostat volümü <40mg, PSA <20 ng/ml ve biyopsi Gleason skoru <6 olan hastalardır.

Hormonal Tedavi:

LHRH agonistleri hormonal tedavide standart olarak kullanılmaktadır. Nitekim hastayı orşiektomide olan fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklardan veya dietilstilbesterole bağlı kardiyotoksiste gibi yan etkilerden korurlar.^{70,71} Primer antiandrojen monoterapi tedavisi olarak bikalutamid 150 mg, lokal ileri evrede MO M1 1435 hastayı içeren özdeş iki çalışmada medikal veya cerrahi kastrasyon ile karşılaştırılmıştır.⁷² Kastrasyon ile birlikte M1 hastalarda ortalama sağ kalıma katkısı gösterilmiş ancak iki grup arasındaki süre farkının sadece 6 hafta olduğu tespit edilmiştir. PSA değeri <400 ng/ml olan M1 subgrubunda non steroidal antiandrojenler tedavi alternatifi olabilir.⁷³ Bununla birlikte MO hastalarda belirli bir sağ kalım farkı gösterilememiştir.

Komplet Androjen Blokajı:

Birçok çalışma incelendiğinde komplet androjen blokajının 5 yıllık takipte monoterapi ile karşılaştırıldığında sağ kalıma katkısının çok az (%5) olduğu görülmektedir.^{70,72}

Aralıklı Androjen Blokajı:

Aralıklı androjen blokajı ile yapılan bir çok faz iki çalışmada, metastaz ya da PSA ile gösterilmiş biyokimyasal rekürrensli hastalardaki cevap oranı ve semptom gelişimi komplet androjen blokajı ile benzer bulunmuştur. D2 evredeki 1134 hasta üzerinde yapılan en büyük çalışmada (SWOG9346) 7 aylık indüksiyon tedavisi sonrası PSA <4 ng/ml olan ve aralıklı veya sürekli androjen tedavisi alan hastalar araştırılmış ve 7 aylık bir indüksiyon tedavisi sonrası PSA <4 ng/ml olan hastalarda aralıklı hormonal tedavi başarılı bir seçenek olarak gösterilmiştir.

Erken ya da Ertelenmiş Androjen Blokajı:

İleri evre prostat kanserli hastalarda hormonal tedaviye başlamak için en uygun zaman hala tartışmalıdır. PSA ile ilgili artışta hala yeterli prospektif randomize klinik çalışma yoktur. Bu analiz için radikal prostatektomi sonrası PSA değeri artan 1352 hastanın dahil edildiği sadece bir retrospektif çalışma vardır.⁷⁴ Bu kişilerin 355'ine serum PSA değerinin ciddi yüksek olduğu zamanlarda, kalan 997'sine hormonal manipulasyon olmadan metastatik hastalığın ortaya çıkışı ile androjen baskılama tedavisi başlanılmıştır. Erken androjen baskılama tedavisi vermenin kemik metastazsız süreye katkısının sadece Gleason skoru >7 olan ve PSA ikiye katlanma süresi <12 ay olan hastalarda yararı olduğu gösterilmiştir. Ortalama yaşam süresi veya kansere özgü yaşam süresi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Küratif Tedavi Sonrası Relaps Tedavisi:

Radikal prostatektomi'yi izlemde PSA değerinin >0,2ng/ml olması, radyasyon terapisini izlemde ise 2ng/ml üzeri olan bir PSA değeri rekürren kanseri göstermektedir.⁷⁵

Kötü diferansiye tümör, erken PSA relapsı ve hızlı artan PSA sistemik hastalığın belirtileridir. İyi diferansiye tümörlü geç PSA relapsı olan ve PSA katlanma zamanı yavaş olan (>0-12 ay) hastalar lokal yayılım olarak tahmin edilmektedir. Kemik sintigrafisi ve tomografinin PSA değeri >20 ng/ml veya PSA hızı >2 ng/ml/yıl oluncaya kadar ek tanısal değeri yoktur. PSA değeri radikal prostatektomi sonrası >2ng/ml olan hastalarda endorektal görüntüleme lokal rekürrensi göstermede yararlıdır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) birçok insan kanserinde erken tanı veya lokal ve sistemik rekürrensleri göstermede başarı ile uygulanmaktadır. Küratif sonuç sağlanmış lokal tedavi sonrası PSA artışında PET rutin görüntüleme endikasyonuna sahip değildir.

Hormonal Tedavi Sonrası Relaps Tedavisi:

Hormonal tedavi sonrası relaps gösteren hastalar genellikle daha ileri bir evrede ve PSA artışının başlangıcından kısa süre sonra semptomatik hale gelmektedirler. Prostat kanserinin rekürrens veya relapsının kesin tanımı tartışmalıdır. Androjen dirençli ama hormon sensitif prostat kanserini gerçek hormon dirençli prostat kanserinden ayırmak gerekir. İlk grup hala antiandrojen çekilmesi, östrojen, ve kortikosteroidler gibi ikincil hormonal seçeneklere cevap vermektedir.

İkincil Hormonal Terapi:

Androjen yoksunluğu sonrası progresyon gösteren hastalar için birçok tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bunlar antiandrojenler, östrojenik içerikler, adrenal baskılayıcı ajanlar ve orijinal yaklaşımları içermektedir.⁷⁶

Hormon Dirençli Hastalarda Tedavi (Sitotoksik Ajanlar):

Prospektif randomize klinik faz 3 çalışmalara dayalı olarak dozetakselin prednizon ile kombinasyonu hormon dirençli prostat kanserinde sitotoksik tedavi rejimini sunmaktadır. Mitoxantrone ile karşılaştırıldığında survi açısından 3 aylık bir katkı, ağrı ve yaşam kalitesinde ise belirgin bir iyileşme sunmaktadır. Teşvik edici bu sonuçlara rağmen hormon dirençli prostat kanserli hastalarda sitotoksik rejime başlama zamanı tartışmalıdır.

Kemoterapi için en uygun klinik senaryo yaygın veya semptomatik metastazı bulunan asemptomatik hastalardır.

Palyatif Terapotik Seçenekler:

Hormon refrakter prostat kanserli hastaların birçoğunda ağrılı kemik metastazları bulunmaktadır ve kemoterapi için uygun değildirler. Hormon dirençli prostat kanseri sıklıkla yaşlı erkekleri etkileyen, zayıflığa yol açan bir hastalıktır. Medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, ürolog, hemşireler ve sosyal hizmet uzmanlarını içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. İskelet metastazlarının yaygın komplikasyonları klinikte kemik ağrısı, vertebral kapanma, patolojik kırık deformiteleri ve spinal kord bası bulgularına yol açmaktadır. Zoledronat kullanımının hormon dirençli prostat kanserli hastalarda iskelet semptomlarından korunmada ve ağrı redüksiyonunda yararı gösterilmiştir.⁷⁷

Prostat Kanserli Hastalarda İzlem:

Serum PSA düzeyinin takibi hastalığa spesifik hikaye ve rektal muayene prostat kanser hastalarının izlenmesinde en belirleyici unsurlardır. Stabil hastalarda rutin görüntüleme prosedürü tavsiye edilmemektedir ve sadece özel durumlarda uygulanmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

3.1 Hasta Seçimi:

Bu retrospektif çalışmaya, kliniğimizde Ocak 2005-Kasım 2009 tarihleri arasında yüksek PSA ve/veya normal dışı parmakla rektal muayene bulgusu nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde iğne biyopsisi yapılan ve prostat kanseri tanısı alan ardışık 52 hasta alındı. Metastatik hastalık kemik sintigrafisi, akciğer X-ray ve tüm batin bilgisayarlı tomografisi ile ekarte edildikten sonra TNM sınıflamasına göre klinik olarak organ sınırlı prostat kanseri tespit edilen ve radikal retropubik prostatektomi operasyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce herhangi bir hormonal tedavi ve/veya 5-alfa redüktaz inhibitörü alan, pelvik radyoterapi öyküsü olan ve transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ile prostat kanseri tanısı alan ve ardından radikal retropubik prostatektomi operasyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Prostat biyopsi endikasyonları; şüpheli parmakla rektal muayene, yükselmiş PSA düzeyleri (PSA >3 ng/ml), önceki biyopsi patoloji inceleniminde HGPIN veya ASAP varlığı idi.

3.2 Biyopsi ve Radikal Prostatektomi İşlemi:

Antikoagülan ya da aspirin alan hastaların ilaçları biyopsiden bir hafta önce kesildi. Antibiyotik profilaksisi olarak biyopsiden bir gün önce başlamak üzere 3 gün oral kinolon tedavisi uygulandı. Ancak, başka bir çalışma nedeniyle 9 hastada biyopsi öncesi tek doz oral kinolan veya paranteral seftirakson verildi. Hastalara enema uygulaması yapılmadı.

TRUS görüntülemesi 6,5 MHz biplane prob ile Hitachi EUB ultrasonografi sistemi kullanılarak yapıldı. Tüm hastalara sagittal ekseninde 7-inch 22 gauge spinal iğne ile sağa ve sola 5 ml olmak üzere toplam 10 ml %1 lidokain enjeksiyonu; bilateral olarak seminal vezikül ile prostatın kesiştiği yerin lateralindeki periprostatik sinirlerin prostata girdiği alana yapıldı. 12 hastaya kliniğimizde devam eden randomize prospektif bir çalışma

nedeniyle periprostatik analjeziye ek olarak intraprostatik analjezi uygulandı. Prob yerleştirildikten sonra, prostat transvers ve sagittal planlarda görüntüldü, prostat boyutları kayıt edildi ve asimetri ya da hipoekoik alanlar belirlendi. Tüm biyopsiler aynı hekim tarafından her iki lobun bazal, orta ve apikal segmentlerinin lateral ve uzak laterallerinden her lob için 6 adet olmak üzere toplamda 12 kor olarak uygulandı. İkinci biyopsi uygulamalarında (toplam 3 hastada) sağ ve sol orta hattan olmak üzere 2 adet transizyonel biyopsi odağı eklendi.

Tüm hastalara biyopsi tarihinden 6-12 hafta sonra genel anestezi altında radikal retropubik prostatektomi operasyonu uygulandı. Genel anestezi altında supin pozisyonunda üretral yoldan 16 french iki yollu foley kateter takılıp göbek altı midline insizyonla cilt, cilt altı dokuları geçildi ve rektus kası aponevrozuna ulaşıldı. Rektus adeleleri her iki yana doğru ekarte edildi ve fasya transversalisten sonra peritona ulaşıldı. Periton superiora retrakte edildikten sonra sağ ve sol iliak lenf nodları eksize edildi. Prostat ve endopelvik fasya ön yüzündeki dokular künt ve keskin diseksiyon ile temizlendikten sonra prostat lateral sınırları ile levatör ani kasları arasındaki oluk tam olarak saptanarak her iki yanda endopelvik fasya prostat boyunca kesilerek prostat her iki yanda levatör ani kaslarından serbestleştirildi. Endopelvik fasia açıldıktan sonra puboprostatik ligamanlar açıldı ve dorsal venöz komplekse ulaşıldı. Dorsal venöz kompleks bağlanıp kesildikten sonra üretra serbestleştirildi ve üretra anterior duvarı prostat apeksinin hemen distalinden kesildi. Daha sonra prostat, endopelvik fasya, rektoüretral kas lifleri tümü ile kesilerek serbestleştirildi. Sinir koruyucu prosedüre uyularak prostat ve rektum arasındaki Denonvillier Fasyası diseke edildi ve bunu takiben prostat pedikülleri bağlanıp kesildikten sonra prostat mesane ile komşuluğu dışında tümü ile mobilize edilmiş oldu. Mesane boynu ön yüzü, mesane ile prostat arasındaki oluktan insize edildi. Seminal veziküller ve ejakulatuar duktuslar klipsler ile tutuldu ve kesildi. Böylece prostat ve her iki seminal vezikül ampuller bölgeleriyle tek bir patolojik piyes olarak vücut dışına alındı. Daha sonra mesane mukozası evertte edildikten sonra üretraya yerleştirilen üretral katater eşliğinde, üretraya saat 2,5,6,7,10,12 hizalarından 6 adet anastomoz sütürü konuldu. Katlar usulüne uygun olarak kapatılarak operasyona son verildi. Postoperatif 14. günde hastaların üretral katateri çekildi ve rutin kontrollere çağrıldı.

3.3 Histopatolojik Değerlendirme:

Biyopsi ile alınan prostat parçaları % 10'luk formolin solüsyonu içeren tüplerde ayrı ayrı isimlendirilerek, radikal prostatektomi ile alınan prostat spesmeni ise tek bir kaptayine % 10'luk formolin solüsyonu içerisinde Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen materyalleri 12 saat formolinde bekletildikten sonra biyopsi materyallerinin her birinin tamamı, radikal prostatektomi materyali ise 5 milimetrelik kesitler halinde kesilerek tamamı kasetlere alındı. Bu kasetlerden elde edilen parafin bloklar 0,5 mikron kesitler halinde lamlara alınarak hematoxilen-eozin ile boyandı ve mikroskopta incelendi. Her biyopsi korundaki kanser uzunluğu milimetre cinsinden hesaplandı.

Radikal prostatektomi sonrası cerrahi spesmenlerin incelenmesinde Gleason skoru, her iki prostat lobundaki kanser lokalizasyonu ve yaygınlığı, kapsül invazyonu, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonunun varlığı, lenf nodu invazyonu, perinöral ve vasküler invazyonunun varlığı değerlendirilmiş, mevcut ise lokalizasyonu ile birlikte cerrahi sınır pozitifliği belirtilmiştir.

Klinik ve patolojik evreleme TNM sistemine dayanılarak yapıldı. Gerek TRUS biyopsi gerek radikal prostatektomi spesmenleri tek bir uzman patoloğ tarafından incelendi. Hastaların yaşları, total PSA değerleri, parmakla rektal muayene bulguları ve biyopsi ile elde edilen Gleason skorları ve biyopsi bulguları operasyon sonrası elde edilen spesmenin patoloji bulguları ile karşılaştırıldı. Özellikle pozitif biyopsi odakları, radikal prostatektomi kanser haritalarındaki tümör lokalizasyonları ve Gleason diferansiyasyon derecelerinin birbirleriyle tutarlılığı incelendi.

3.4 İstatistiksel İncelemeler

Araştırmanın istatistik analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama ve $\pm$ standart sapma, sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gleason skoru tutarlılıkları ve iki veya daha fazla gözlem arasındaki kalitatif uyum oranını test etmek için kappa testi kullanıldı. Çalışma popülasyonu, yaşa göre (Grup I=50-59 yaş, Grup II=60-69 yaş, Grup III=>70 yaş), parmakla rektal muayene bulgularına göre (Grup I=Benign, Grup II =Tek taraflı normal dışı, Grup III=İki taraflı normal dışı) ve radikal prostatektomi spesmen Gleason derecelerine göre (Grup I=Orta

diferansiye, Grup II=Orta-Kötü differansiye, Grup III=Kötü differansiye) olmak üzere üçerli gruplara ayrıldığında ve PSA düzeylerinin üçlü grup karşılaştırmalarında; gruplar arasındaki karşılaştırmalar için One way ANOVA testi, grup içi karşılaştırmalarda ise post hoc Tukey veya Schaffe testleri kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında ise sürekli değişkenler için Student-t testi, sınıflandırılmış değişkenler ise çok gözlü χ^2 (Chi-square) veya Fischer'in exact testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Korelasyon analizlerinde ise Spearman Rho testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların yaş grupları, PSA serum düzeyleri, parmakla rektal muayene bulguları, TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen Gleason skor diferansiyasyonları ile ilgili dağılımlar tablo-1’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastalarla ilgili çalışılan parametrelerin genel dağılımı

		Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Yaş	50-59	22	42,3
	60-69	23	44,2
	>70	7	13,5
PSA (ng/ml)	<4	7	13,5
	4-10	33	63,5
	>10	12	23,1
PRM bulgusu	benign	26	50
	normal dışı tek taraflı	17	32,7
	normal dışı iki taraflı	9	17,3
TRUS biyopsi Gleason diferansiyasyon derecesi (Gleason skor)	iyi (2-4)	0	0
	orta (5-6)	34	65,4
	orta-kötü (7)	16	30,8
	kötü (8-10)	2	3,8
Radikal prostatektomi Gleason diferansiyasyon derecesi (Gleason skor)	iyi (2-4)	0	0
	orta (5-6)	33	63,5
	orta-kötü (7)	15	28,8
	kötü (8-10)	4	7,7

Hastaların yaş, PSA kan düzeyleri, prostat volüm, TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi Gleason skor, TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi tümör yüzdelerinin ortalamaları tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hastalarla ilgili çalışılan önemli parametrelerin ortalamaları

	n	Ortalama	Standart Sapma	Median	Minimum	Maksimum
Yaş	52	62,02	6,6	61	51	77
PSA (ng/ml)	52	7,45	4,34	6,85	0,7	26
Volüm (gr)	52	40,03	14,91	37,5	20	85
TRUS biyopsi Gleason skoru	52	6,44	0,77	6	6	10
Radikal prostatektomi Gleason skoru	52	6,5	0,81	6	6	9
TRUS biyopsi tümör yüzdesi (%)	52	10,13	15,94	4	0,2	85
Radikal prostatektomi tümör yüzdesi (%)	52	13,58	14,82	8	1	65

Tablo-3’te görüldüğü gibi sadece klasik sekstant biyopsi odaklarının kanser tanı başarı oranı %71,2 (37/52 hasta), sadece lateral sekstant biyopsi odaklarının kanser tanı başarı oranı ise %82,7 (43/52) olarak saptandı. Tek başına uzak lateral sekstant biyopsi odakları, klasik sekstant biyopsiden sayıca fazla kanser hastası tespit etse de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı.

Klasik sekstant biyopsi odaklarının tanı koyamadığı 15 (%28,8) hastaya eklenen uzak lateral biyopsi odakları ile kanser tanısı konuldu. Klasik sekstant + lateral sekstant biyopsi odaklarının ikisini kapsayan ve 12 kadran aldığımız biyopsi yöntemimiz ile sadece klasik sekstant biyopsi odaklarının kanser tanı başarı oranı karşılaştırıldığında, klasik sekstant + uzak lateral sekstant biyopsi odaklarının doğru tanı başarı oranı klasik sekstant

biyopsi odaklarının tanı koyma başarı oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Ki kare = 15,27, df = 1, p < 0,0005).

Tablo-3: Klasik sekstant biyopsi ve uzak lateral sekstant biyopsideki pozitif kanser odaklarının karşılaştırılması*

Klasik Sekstant Biyopsi		Uzak Lateral Sekstant Biyopsi		Toplam n (%)
		Kanser yok n (%)	Kanser var n (%)	
	Kanser yok n (%)	0 (0)	15 (28,9)	15 (28,9)
	Kanser var n (%)	9 (17,3)	28 (53,8)	37 (71,1)
	Toplam n (%)	9 (17,3)	43 (82,7)	52 (100)

*Ki kare = 1,354, df = 1, p = 0,245

Tablo 4'te TRUS biyopsi patoloji raporlarındaki (tek ve iki taraflı) kanser odakları ile radikal prostatektomi spesmen patoloji raporlarındaki (tek ve iki taraflı) kanser odakları karşılaştırıldı. TRUS biyopside 52 hastanın 35 (%67,3)'i tek taraflı kanser pozitif, 17 (%32,7)'si iki taraflı kanser pozitif raporlanırken, radikal prostatektomi sonrası spesmen patoloji raporunda 52 hastanın 11 (%21,1)'i tek taraflı, 41 (%78,9)'i iki taraflı kanser pozitif olarak raporlandı. TRUS biyopside tek taraflı kanser pozitifliği saptanan 35 hastanın radikal prostatektomi spesmen patoloji sonucunda, 10 (%28,6) hastada tek taraflı, 25 (%71,4) hastada iki taraflı kanser saptandı. Biyopside unilateral kanseri olan bir hastanın ise radikal prostat spesmen patolojisinde kontralateral lobda kanser tespit edildi. 17 iki taraflı kanser pozitif olan hastanın ise radikal prostatektomi patoloji sonucunda, 16 (%94,1) hasta iki taraflı, 1 (%5,9) hasta ise tek taraflı kanser pozitif olarak raporlandı. Sonuç olarak bakıldığında TRUS biyopside tek taraflı olarak kanser pozitif raporlanan hastaların %71,4'ü operasyon sonrası spesmen patoloji raporunda iki taraflı olarak raporlanırken, TRUS biyopside iki taraflı olarak raporlanan kanserlerin %94,1'i operasyon sonrası patoloji raporunda da iki taraflı olarak raporlandı. TRUS biyopsi ve radikal prostatektomideki tek ve iki taraflı kanser pozitif odaklar arasında istatistiksel analiz yapıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde tutarlılık saptanmadı.

Tablo-4: TRUS biyopsideki pozitif kanser odakları ile radikal retropubik prostatektomi spesmenlerindeki kanser odaklarının karşılaştırılması*.

		Radikal prostatektomi spesmen patolojisi		Toplam n (%)
		Tek taraflı n (%)	İki taraflı n (%)	
TRUS biyopsi patolojisi	Tek taraflı n (%)	10 (19,2)	25 (48,1)	35 (67,3)
	İki taraflı n (%)	1 (1,9)	16 (30,8)	17 (32,7)
	Toplam n (%)	11 (21,1)	41 (78,9)	52 (100)

* $Ki\ kare = 3,532$, $df = 1$, $p = 0,078$.

Hastaların TRUS biyopsi Gleason skorları ile radikal prostatektomi spesmen Gleason skorları arasında karşılaştırma yapıldığında, hiçbir hastanın TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi patolojilerinde iyi diferansiye (Gleason skor=2-4) tümör saptanmadı. Tablo-5'te görüldüğü gibi 52 hastanın 33 (%63,5)'ünün Gleason skoru orta diferansiye (Gleason skor=5-6), 17 (%32,7)'sinin orta-kötü diferansiye (Gleason skor=7), 2 (%3,8)'sinin kötü diferansiye (Gleason skor=8-10) olarak raporlanırken, radikal prostatektomi sonrası spesmen patoloji raporu 33 (%63,5)'ünün orta diferansiye, 15 (%28,8)'inin orta-kötü diferansiye, 4 (%7,7)'ünün kötü diferansiye olarak raporlandı. TRUS biyopsi Gleason skoru orta diferansiye olan 33 hastanın 30 (%90,9)'unun radikal prostatektomi spesmen patoloji sonucu orta diferansiye, 3 (%9,1)'ü orta-kötü diferansiye raporlanırken, orta diferansiye grubun hiçbir hastasının radikal prostatektomi spesmeninde kötü diferansiye tümör saptanmadı. TRUS biyopside 17 orta-kötü diferansiye tümör saptanan hastanın 12 (%70,5)'si radikal prostatektomide orta-kötü diferansiye olarak raporlanırken, 3 (%17,6)'ü orta diferansiye, 2 (%11,9)'si kötü diferansiye olarak raporlandı. TRUS biyopside kötü diferansiye olarak raporlanan 2 hastanın, radikal prostatektomi spesmen patoloji sonuçları da kötü diferansiye (%100) olarak raporlandı. TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen patolojilerinin Gleason skorları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde tutarlı bulundu.

Tablo-5: TRUS biyopsi Gleason skorları ile radikal prostatektomi spesmen Gleason skorlarının tutarlılığı*

		Hasta sayısı ve yüzdesi	Radikal prostatektomi spesmen Gleason skoru		
			OrtaDiferansiye	Orta-Kötü Diferansiye	Kötü Diferansiye
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TRUS biyopsi Gleason skoru	Orta diferansiye	33 (63,5)	30 (57,7)	3 (5,8)	0 (0)
	Orta-Kötü diferansiye	17 (32,7)	3 (5,8)	12 (23,1)	2 (3,8)
	Kötü diferansiye	2 (3,8)	0 (0)	0 (0)	2 (3,8)
	Toplam	52 (100)	33 (63,5)	15 (28,9)	4 (7,6)

*Kappa = 0,692, n = 52, p<0,0001

Tablo-6’da görüldüğü gibi 52 hastanın 26 (%50)’sında parmakla rektal muayene (PRM) bulgusu benign, 17 (%32,7)’sinde tek taraflı, 9 (%17,3)’unda iki taraflı normal dışı olarak tespit edildi. Hastaların PRM bulguları ile radikal prostatektomi spesmen patoloji sonuçlarındaki kanser odakları karşılaştırıldığında, PRM bulgusu benign olan 26 hastanın radikal prostatektomi spesmen patoloji sonucunda, 7 (%26,9)’sinde tek taraflı, 19 (%73,1)’unda iki taraflı kanser saptandı. PRM’de tek taraflı normal dışı muayene bulgusu saptanan 17 hastanın yalnızca 2 (%11,8)’sinde tek taraflı kanser saptanırken, 15 (%88,2)’inde iki taraflı kanser tespit edildi. PRM’de iki taraflı normal dışı muayene bulgusu olan 9 hastanın 7 (%77,7)’sinde iki taraflı, 2 (%22,3)’sinde tek taraflı kanser tespit edildi. PRM ve radikal prostatektomi spesmen patoloji sonuçları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo-6: Parmakla rektal muayene bulguları ile radikal prostatektomi spesmenlerindeki kanserli odakların karşılaştırılması*

			Toplam	Radikal prostatektomi spesmenindeki pozitif kanser odaklarının dağılımı		
				Sağ	Sol	İki taraflı
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Parmakla rektal muayene bulgusu (PRM)	Benign PRM bulgusu	n (%)	26 (50)	3 (5,8)	4 (7,7)	19 (36,5)
	Sağ tarafta normal dışı PRM bulgusu	n (%)	10 (19,1)	1 (1,9)	0 (0)	9 (17,2)
	Sol tarafta normal dışı PRM bulgusu	n (%)	7 (13,5)	0 (0)	1 (1,9)	6 (11,6)
	İki taraflı normal dışı PRM bulgusu	n (%)	9 (17,3)	0 (0)	2 (3,8)	7 (13,5)
	Toplam	n (%)	52 (100)	4 (7,7)	7 (13,5)	41 (78,8)

*Ki kare = 4,045, df = 6, p = 0,721

Tablo-7’de görüldüğü gibi radikal prostatektomi spesmen Gleason dereceleri orta, orta-kötü ve kötü diferansiye olarak raporlanan gruplar PRM bulguları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı.

Tablo-7: Parmakla rektal muayene bulguları ve radikal prostatektomi spesmenlerinden elde edilen Gleason diferansiyasyon derecelerinin karşılaştırılması*

			Hasta sayısı ve yüzdesi	Radikal prostatektomi spesmen Gleason diferansiyasyon dereceleri		
				Orta	Orta-Kötü	Kötü
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PRM bulgusu	Benign tuşe bulgusu	n (%)	26 (50)	19 (36,5)	6 (11,6)	1 (1,9)
	Tek taraflı normal dışı tuşe bulgusu	n (%)	17 (32,7)	9 (17,3)	7 (13,5)	1 (1,9)
	İki taraflı normal dışı tuşe bulgusu	n (%)	9 (17,3)	5 (9,7)	2 (3,8)	2 (3,8)
	Toplam	n (%)	52 (100)	33 (63,5)	15 (28,9)	4 (7,6)

*Ki kare = 5,139, df = 4, p = 0,273

Hasta yaş grupları 50-59, 60-69 ve >70 yaş olarak gruplandırılarak her üç grubun PSA kan düzeyleri arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (Tablo-8, şekil-1). Bu istatistiksel farkı 50-59 yaş hasta grubu ile >70 yaş hasta grubunun yarattığı görüldü.

Tablo-8: Yaşa göre üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması

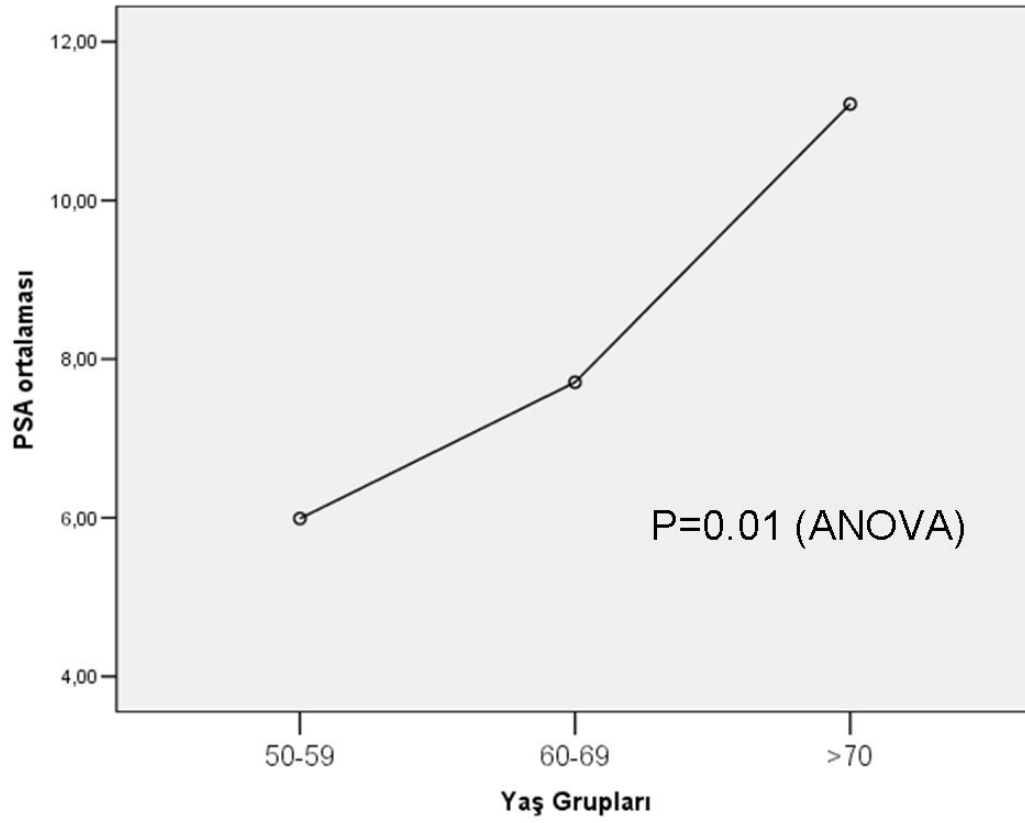
	Grup I (Yaş = 50-59 yıl) (n = 22)	Grup II (Yaş = 60-69 yıl) (n = 23)	Grup III (Yaş > 70 yıl) (n = 27)	p *
PSA (ng/ml) (ortalama ± SS)	5,99 ± 2,80 ^{λ, λλ}	7,70 ± 5,14 ^{λλλ}	11,21 ± 3,32	0,01

*p (One Way ANOVA)

^λGrup I-Grup II karşılaştırılması (p = 0,3, Scheffe)

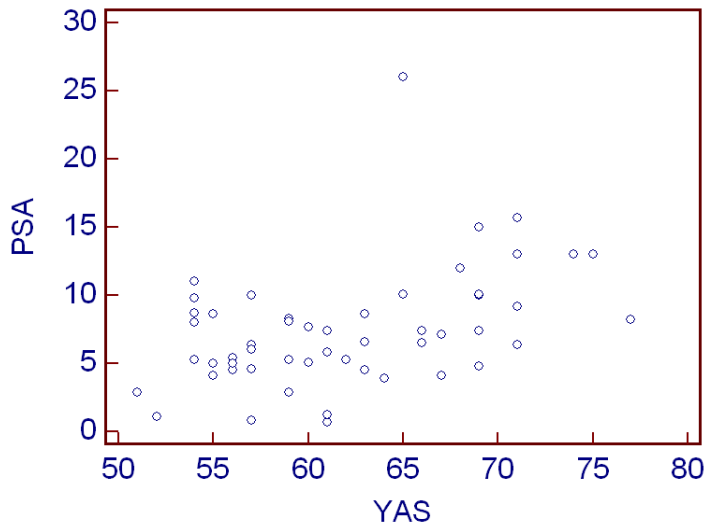
^{λλ}Grup I-Grup III karşılaştırılması (p = 0,001, Scheffe)

^{λλλ}Grup II-Grup III karşılaştırılması (p = 0,1, Scheffe)



Şekil-1: Yaş gruplarına göre (50-59, 60-69, >70 yaş) hastaların PSA kan düzeyleri

Şekil-2’de görüldüğü gibi hasta yaşı ile PSA kan düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada, hasta yaşı arttıkça PSA kan düzeylerinin de arttığı gözlemlendi. Hasta yaşı ve PSA kan düzeyleri arasında istatistiksel açıdan pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişki bulundu (Spearman’s rho = 0,417, n = 52, p = 0,002).



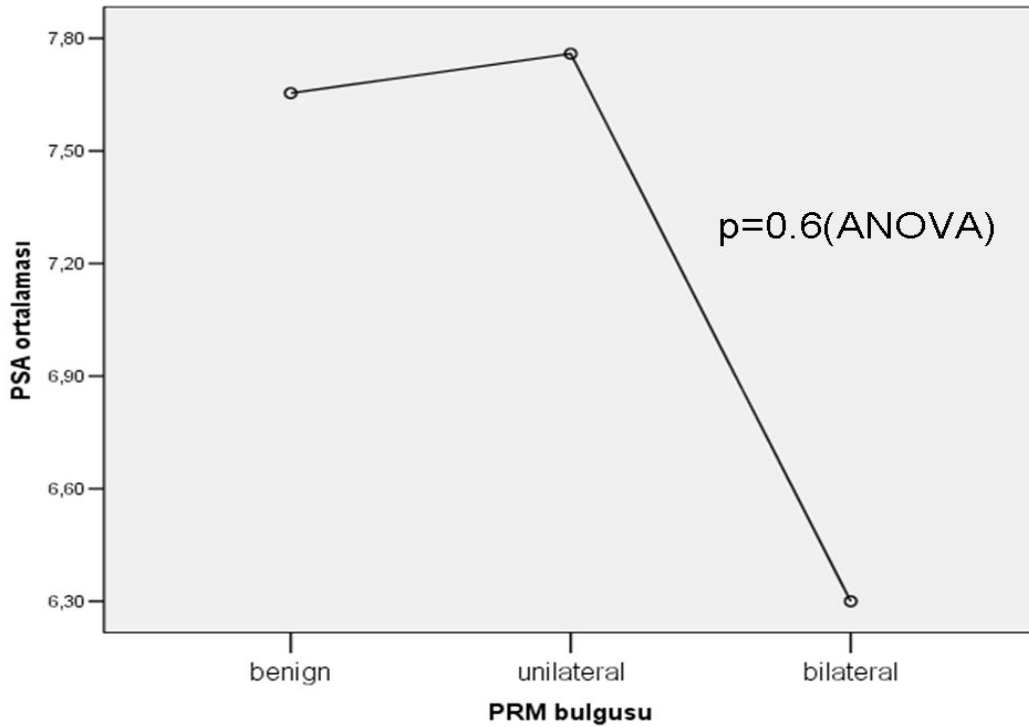
Şekil-2: Yaş ve PSA arasındaki korelasyonu gösteren scatter diyagramı

Tablo-9 ve şekil-3'te görüldüğü gibi PRM bulgusu benign, tek taraflı ve iki taraflı normal dışı olan hasta grupları arasında kan PSA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı.

Tablo-9: Parmakla rektal muayene bulguları benign, tek ve iki taraflı normal dışı şeklinde üç gruba ayrılan hastalarda PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (Benign) (n = 26)	Grup II (Tek taraflı normal dışı) (n = 17)	Grup III (İki taraflı normal dışı) (n = 9)	p *
PSA (ng/ml) (ortalama±SS)	7,65 ± 4,88	7,76 ± 3,66	6,3 ± 4,1	0,6

*p (One Way ANOVA)



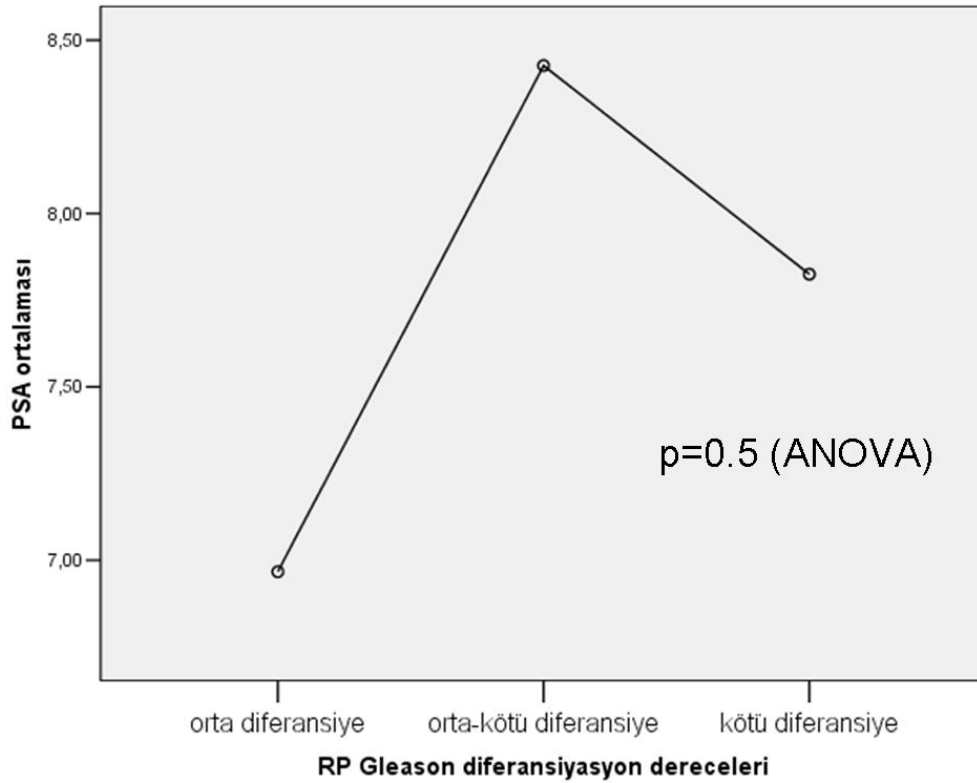
Şekil-3: Parmakla rektal muayene bulgularına göre üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeyleri

Radikal prostatektomi spesmen patoloji Gleason dereceleri orta, orta-kötü ve kötü diferansiye olarak raporlanan hasta gruplarının PSA kan düzeyleri karşılaştırıldığında, radikal prostatektomi spesmen Gleason dereceleri orta diferansiye, orta-kötü diferansiye ve kötü diferansiye olan hasta grupları arasında PSA kan düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-10, şekil-4).

Tablo-10- Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre orta, orta-kötü ve kötü olarak üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (Orta diferansiye) (n = 33)	Grup II (Orta-Kötü diferansiye) (n = 15)	Grup III (Kötü diferansiye) (n =4)	p *
PSA (ng/ml) (ortalama ± SS)	6,97 ± 4,51	8,43 ± 3,83	7,82 ± 5,21	0,5

* p (One Way ANOVA)



Şekil-4: Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeyleri

Radikal prostatektomi spesmen patoloji sonuçlarında tek ve iki taraflı kanseri olan hastaların PSA kan düzeyleri karşılaştırıldığında, tek tarafta pozitif kanseri olan hastaların PSA kan düzeyleri ile iki tarafta pozitif kanseri olan hastaların PSA kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo-11- Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre, tek ve iki taraflı kanser pozitifliği şeklinde iki gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (Tek taraflı kanseri) (n = 11)	Grup II (İki taraflı kanser) (n = 41)	p[*]
PSA (ng/ml) (ortalama ± SS)	6,75 ± 4,76	7,64 ± 4,25	0,5

**p (Student t testi)*

Radikal prostatektomi spesmen patolojileri tek ve iki taraflı kanser pozitif olarak raporlanan hastaların radikal prostatektomi spesmen tümör yüzdeleri karşılaştırıldığında, her iki grup arasında radikal prostatektomi spesmen tümör yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (Tablo-12).

Tablo-12- Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre, tek ve iki taraflı kanser pozitifliği şeklinde iki gruba ayrılan hastaların tümör yüzdelerinin karşılaştırılması

	Grup I (Tek taraflı kanseri) (n = 11)	Grup II (İki taraflı kanseri) (n =41)	p[*]
Tümör yüzdesi (ortalama ± SS)	2,68 ± 2,34	16,5 ± 15,4	<0,0001

**p (Student t testi)*

Radikal prostatektomi spesmen Gleason skorları orta, orta-kötü ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılan hastaların prostat hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($F = 2,131$, $df = 2$, $p = 0,130$).

Radikal prostatektomi spesmen patoloji Gleason dereceleri orta, orta-kötü ve kötü diferansiye olan hasta gruplarının patoloji spesmen tümör yüzdeleri karşılaştırıldığında, her üç grubun arasında radikal prostatektomi spesmen tümör yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (Tablo 13, şekil-5). İstatistiksel olarak anlamlı farklılığın orta ve kötü diferansiye gruplar arasında olduğu görüldü (Scheffe testi = 0,021).

Tablo-13: Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre orta, orta-kötü ve kötü diferansiye olarak üç gruba ayrılan hastaların tümör yüzdelerinin karşılaştırılması

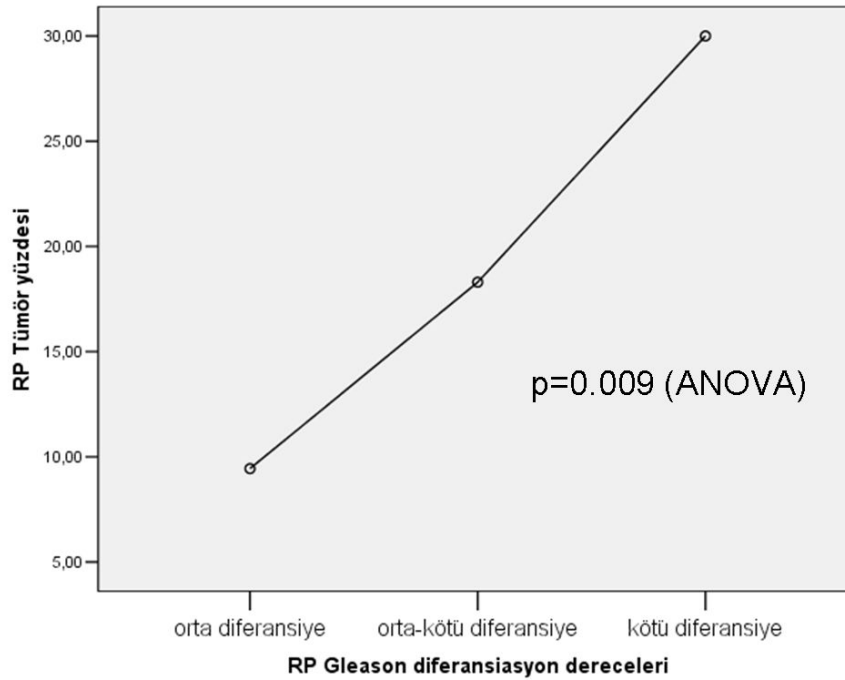
	Grup I (Orta diferansiye) (n = 33)	Grup II (Orta-Kötü diferansiye) (n=15)	Grup III (Kötü diferansiye) (n = 4)	p *
Tümör yüzdesi (ortalama $\pm$ SS)	$9,44 \pm 10,99^{\lambda, \lambda\lambda}$	$18,3 \pm 8,45^{\lambda\lambda\lambda}$	$30 \pm 14,4$	0,009

*p (One Way ANOVA)

$^{\lambda}$ Grup I-Grup II karşılaştırılması ($p = 0,1$, Scheffe)

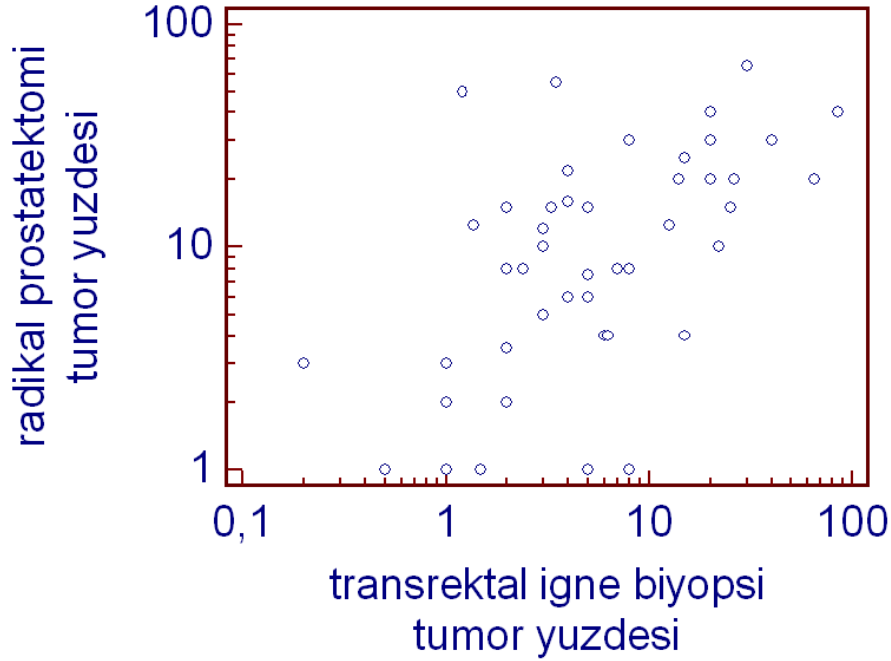
$^{\lambda\lambda}$ Grup I-Grup III karşılaştırılması ($p = 0,02$, Scheffe)

$^{\lambda\lambda\lambda}$ Grup II-Grup III karşılaştırılması ($p = 0,3$, Scheffe)



Şekil-5: Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre üç gruba ayrılan hastaların patoloji tümör yüzdeleri

Şekil-6'da görüldüğü gibi hastaların TRUS biyopsi patoloji tümör yüzdeleri ile radikal prostatektomi spesmen patoloji tümör yüzdeleri arasındaki benzerlik incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı (Spearman's Rho = 0,650, n= 52, p < 0,0005).



Şekil-6: TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen tümör yüzdeleri arasındaki korelasyonu gösteren scatter diyagramı

Tablo-14'te görüldüğü gibi 52 hastanın TRUS biyopsi patoloji sonuçlarındaki pozitif kanser odakları incelendiğinde toplam alınan 624 odağın 154 (%24,7)'ünde kanser yakalandı. Bu 154 pozitif kanser odağının 61 (%39,6)'ini klasik sekstant biyopsi odakları yakalarken, 93 (%60,4)'ünü eklenmiş uzak lateral biyopsi odaklarının yakaladığı görüldü. 154 odağın %13,6'sına apeks lateral, %13'üne orta lateral, %13'üne bazal lateral, %19,5'ine apeks uzak lateral, %16,9'una orta uzak lateral ve %24'üne bazal uzak lateral biyopsi odaklarından alınan biyopsi örnekleriyle tanı konuldu. 52 hastanın pozitif kanser odaklarını yakalama başarısı açısından, alınan biyopsi örneklemi (apeks, orta ve bazal lateral, apeks uzak lateral, orta uzak lateral ve bazal uzak lateral) arasında karşılaştırma yapıldığında, bu altı grup arasında kanser yakalama yönünden uzak lateral biyopsiler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Özellikle bazal ve apikal uzak lateral biyopsilerin en yüksek pozitiflik oranlarına sahip olduğu saptandı. İkinci kez

biyopsi yapılan ve 12 kadrana ek olarak 2 adet TZ biyopsi eklenen 3 hastanın da TZ biyopsileri kanser yönünden negatif olarak raporlandı.

Tablo-14: Transrektal iğne biyopsi odaklarının kanser yakalama sayılarının karşılaştırılması*

TRUS Biyopsi odakları	Biyopsi negatif n (%)	Biyopsi pozitif n (%)	Toplam alınan odak sayısı n (%)	p
Apeks lateral	83 (13,3)	21 (3,36)	104 (16,66)	0.03
Orta lateral	84 (13,5)	20 (3,16)	104 (16,66)	
Bazal lateral	84 (13,5)	20 (3,16)	104 (16,66)	
Apeks uzak lateral	74 (11,8)	30 (4,86)	104 (16,66)	
Orta uzak lateral	78 (12,5)	26 (4,16)	104 (16,66)	
Bazal uzak lateral	67 (10,7)	37 (5,96)	104 (16,66)	
Toplam alınan odak sayısı	470 (75,3)	154 (24,7)	624 (100)	

*Ki kare = 12,070, df = 5, p = 0,03

Operasyon öncesi evreleme prosedürlerine uyularak yapılan değerlendirmelerde bütün hastalarda klinik olarak organ sınırlı kanser tespit edildi. 52 hastanın 27 (%52)'si cT1 N0 M0, 25 (% 48)'i cT2 N0 M0 olarak belirlendi. Radikal prostatektomi spesmen patoloji sonucunda 52 hastanın, 45 (%86,5)'inde organ sınırlı hastalık raporlanırken, 7 (%13,5)'sinde ekstrakapsüler hastalık tespit edildi. Bu 7 hastanın radikal prostatektomi spesmen patoloji sonucu 3'ünde pT3 N0 M0, 2'sinde pT2 N1 M0, 1'inde pT4 N0 M0 olarak raporlandırıldı.

52 hastanın 5 (%9,6)'inde cerrahi sınır pozitifliği tespit edildi. Bunların 1'inde PRM bulgusu benign, 3'ünde tek taraflı 1'inde iki taraflı normal dışı olarak tespit edildi. 5 hastanın TRUS biyopsi sonuçları 2'sinde tek taraflı 3'ünde iki taraflı, radikal prostatektomi sonuçları hepsinde iki taraflı kanser pozitif olarak raporlandı. Tek taraflı normal dışı PRM bulgusu olan 3 hastanın patoloji raporları incelendiğinde 2'sinin cerrahi sınır pozitifliği

normal dışı PRM bulgusu ile aynı tarafta 1'i karşı tarafta saptandı. Cerrahi sınır pozitifliği olan 5 hastanın 3'ünde PSA >10 ng/ml olduğu gözlemlendi. Yine bu 5 hastanın 3'ünde kapsül tutulumu pozitif olarak raporlandı. TRUS biyopsi Gleason skorları 2'sinde orta, 2'sinde orta-kötü, 1'inde ise kötü diferansiye olarak raporlandı. 5 hastanın 1'inde ekstrakapsüler yayılım ve lenf nodu pozitifliği mevcuttu.

52 hastanın 3 (%5,8)'ünde lenf nodu pozitifliği tespit edilirken bunların 1'inde hem kapsül tutulumu hem de cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu. 3 hastanın da PRM bulgusu normal dışı olarak raporlandı. Bunların ikisinde PSA >10 ng/ml olarak ölçüldü. 2 hastanın TRUS biyopsi Gleason skorları orta, 1'inin kötü diferansiye olarak raporlandı.

52 hastanın 3 (%5,8)'ünde seminal vezikül tutulumu saptandı. Bu hastaların hepsinde normal dışı PRM bulgusu tespit edildi. Hiçbirinde cerrahi sınır pozitifliği ya da kapsül tutulumu saptanmadı. Her 3 hastanın da PSA değerleri 10 ng/ml'nin üzerinde tespit edildi.

Bir hastanın radikal prostatektomi spesmen patoloji raporunda mesane boynu tutulumu pozitif olarak raporlandı. Kapsül tutulumu olan 5 hastanın 3'ünde PSA >10 ng/ml olarak saptanırken 4'ünde normal dışı PRM bulgusu 1'inde ise lenf nodu tutulumu tespit edildi.

5. TARTIŞMA:

Standart biyopsi şemasının hangi odaklardan ve kaç sayıda olacağı ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. İlk kez Hodge ve arkadaşları⁴ ultrasonografi eşliğinde sistematik sekstant biyopsiyi 136 hastalık serilerinde rapor etmişlerdir. Orijinal sekstant tekniğinde 6 alandan biyopsi alınmıştır. Bu alanlar orta-parasagittal düzlemde prostatın her iki lobunun apeks, orta ve bazal alanlarını içermektedir. Birkaç yıl sonra sekstant tekniği orta-parasagittal alandan daha laterale, tipik olarak bir çok prostat kanserinin lokalize olduğu periferik zona odaklanılarak modifiye edilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır.⁵ 1997 yılında Eskew ve arkadaşları⁶ eklenmiş biyopsi korları ile sistematik genişletilmiş sekstant biyopsiyi tanımlamışlardır. Bu teknik, glandın ortasındaki üç alan ve far lateral loblardan iki alan olmak üzere beş-bölge biyopsisini kapsamaktaydı. İlaveten prostat hacmi 50cc üzerinde olan vakalarda, her alan için bir eklenmiş kor tariflemişlerdir. Eskew ve arkadaşlarının⁶ çalışmasında sadece eklenmiş korlardan %35 (17/48) kanser rapor edilmiştir. 17 kanser hastasının % 88'ini lateral alanlardan alınan biyopsi örneklemelerinin tespit ettiğini bildirmişlerdir. Chen ve arkadaşları⁷⁸ prostat biyopsilerini stokastik (olasılıklı) bilgisayar simülasyon modeliyle değerlendirmişlerdir. Sekstant biyopsinin tümör volümü 0,5cc'den fazla olan kanserlerin tam olarak %73'ünü (107/147) tespit ettiğini, 4 hastanın ise sekstant biyopsi ile saptanamadığını bildirmişlerdir. Kanser dağılım sıklığını sırasıyla transizyonel zon, orta hat ve periferik zonun ön boynuzunun alt bölümü olarak belirtmişlerdir. Çalışmalarındaki 10 kor biyopsi şeması apeks, bazal, ön boynuz, ön transizyonel zon ve orta hat periferik zonu içermektedir ve bu yöntemle kanser hastalarının tam olarak %96'sını (141/147) yakaladıklarını tariflemişlerdir. Levine ve arkadaşları⁷⁹ birbirini izleyen ardışık iki set sistematik sekstant biyopsinin etkinliğini araştırmışlardır. 43 kanser vakasının %30'unu (13/43) ikinci set biyopside tespit etmişlerdir. Birinci set biyopside kanser yakalama oranı ile prostat hacmi arasında ters ilişki (%43 30cc'den küçük, %27 30-50cc arası, %24 50cc'den büyük) saptamışlardır. İkinci set biyopside prostat volümü ile kanser yakalama oranı arasında istatistiksel anlamlı

bir fark bulamamışlardır. Presti ve arkadaşları⁷ geleneksel sekstant biyopsiye ilaveten dört lateral biyopsi olarak, 10-kor sistematik biyopsi tekniğini 483 hastada araştırmışlardır. Prostat volümü 50cc'den büyük olan hastalardan transizyonel zon (TZ) biyopsi örneklemeleri de almışlardır. Geleneksel sekstant biyopsi kanser vakalarının %20'sini kaçırırken, TZ biyopsiler kanser yakalama oranını %5,5 kadar arttırmıştır. Prostat hacmi 50cc altı ve üstü olan hastalarda kanser yakalama oranları karşılaştırıldığında, 10 kor biopsi ve sekstant tekniği arasındaki farkı düşük (%9,5, %19,6) olarak belirtmişlerdir. Babaian ve arkadaşları⁸⁰ %75'inin daha önceki biyopsisi kanser açısından negatif sonuçlanan 362 hastada sekstant biyopsi ve beş alternatif alan biyopsisini içeren (iki ön boynuz, iki TZ ve bir orta hat) 11-kor biyopsi tekniğini araştırmışlardır. Eklenen biyopsi korları dahil edildiğinde kanser yakalama açısından %33 oranında artış sağladıklarını ifade etmişlerdir. Hastalığın en sık görülen alanlarını sırasıyla, ön boynuz ve onu takip eden TZ ve orta hat olarak tespit etmişlerdir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da ilk biyopsi olan grupta ve prostat volümü göz önünde bulundurulduğunda, 11 kor biyopsi ile sekstant biyopsi arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptayamamışlardır. Chen ve arkadaşları⁷⁸ 180 hastada kanser yakalama ve prostat volümü arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 50cc'den daha büyük volümdeki prostatlarda küçük volümlü kanserin (0,5cc'den küçük), 50cc'den daha küçük volümlü prostatlara göre iki kat fazla olduğunu görmüşler ve bu nedenle sekstant biyopsi örneklemelerinin 50cc'den büyük prostatlarda 50cc'den küçük prostatlara göre kanser yakalama oranının daha düşük olduğunu (%48 karşılık %67) öne sürmüşlerdir. Egevad ve arkadaşları¹² eğer transizyonel ya da orta lateral biyopsi dahil edilmese %5 kadar kanserin tespit edilemeyeceğini bildirmişler ve bu eklenen biyopsilerin hastaların %9,6'sında Gleason skorunu değiştirdiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmamızda tüm hastalarımızda lokal analjezi altında 12 kadran biyopsi uygulandı. Biyopsi odaklarımız klasik sekstant biyopsiye ek olarak, apeks, orta ve bazal segmentlerin uzak laterallerinden alınan ilave 6 biyopsiyi içermekteydi. Klasik sekstant biyopsi ile 52 hastanın 37 (%71)'inde kanser saptanırken, 15 (%29) hastaya eklenen uzak lateral biyopsilerle tanı konuldu. Tek başına uzak lateral biyopsiler incelendiğinde 52 hastanın 43 (%82,7)'ünde kanser saptanırken, uzak lateral biyopsilerin tanı koyamadığı 9 (%17,3) hastaya klasik sekstant biyopsi ile tanı konuldu. Bu çalışma sonucunda eklenen kor sayıları ile kanser yakalama oranlarında yaklaşık %30 artış sağlanabildiği gösterildi. Nitekim bu veriler yukarıda belirtilen literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.⁵⁻⁸ Çalışmamızda uzak lateral lobların tek başına sekstant biyopsiden kanser yakalamada

istatistiksel açıdan anlamlı üstünlüğü olmamakla birlikte, aynı grup içinde ele alındığında kanser pozitifliği açısından daha fazla sayıda hastayı yakaladığı da tespit edildi. Bununla birlikte özellikle bazal ve apeks uzak lateral odaklı biyopsilerin, diğer odaklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla sayıda kanser yakaladığı da diğer dikkat çekici bir unsurdur. Bu çalışma sonucunda klasik sekstant biyopsiye muhakkak uzak lateral biyopsilerin eklenmesi ve özellikle apeks ve bazal uzak lateral biyopsilerin rutin biyopsi şemasına girmesi gerekmektedir yorumu yapılabilir.

Prostat kanserinin multifokal olması TRUS biyopsi sonrası tek taraflı pozitif kanser varlığının doğruluğu açısından soru işaretleri yaratmaktadır. Bu nedenle kor sayısının artırılması bilateral kanser yakalama açısından ve TRUS biyopsi sonuçlarının radikal prostatektomi sonrası patolojik sonuçlarla korelasyonu açısından büyük önem teşkil etmektedir. Bülbül ve arkadaşları⁸¹ çalışmalarında Bayes olasılık teoremini örnek göstermişlerdir. Bu teoriyle matematiksel olarak biyopsi sayısı arttıkça kanser yakalama oranının da artacağını ve mevcut kanser volümüne ait daha yakın bilgi edinilebileceğini belirtmişlerdir. Bülbül ve arkadaşlarının⁸¹ çalışmasında biyopside tek taraflı tümörü olan 37 (%66) hastanın radikal prostatektomi sonrası iki taraflı tümörü olduğu tespit edilmiş ve bunların 4 (%7)'ünde cerrahi sınır pozitifliği bildirilmiştir. Çalışmalarında TRUS biyopside iki taraflı pozitif kanser sonucu olan 44 hastanın patoloji sonucu da iki taraflı olarak raporlanmıştır. Bununla birlikte 15 (%34) hastada ise cerrahi sınır pozitifliği tespit etmişlerdir.⁸¹ Öbek ve arkadaşları¹³ 155 hastalık çalışmalarında; 100 hastada tek taraflı, 55 hastada iki taraflı kanser pozitif biyopsi sonuçlarını radikal prostatektomi spesmen patoloji sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. Bu çalışmalarında tek taraflı kanser pozitif biyopsi sonucu, radikal prostatektomi spesmen patolojisi ile karşılaştırıldığında; aynı taraftaki kanser açısından 95 (%95) hastada korelasyon görülürken, 100 hastanın 69'unda iki taraflı, 5'inde ise karşı tarafta tümör olduğu saptanmıştır. Hastaların % 95'inde aynı tarafta kanser bulunmuş, fakat bunların sadece %53'ünde tümör yükünün biyopsi pozitif olan tarafta daha baskın olduğu ifade edilmiştir. Sadece o loba sınırlı tümörü olan hasta sayısı ise 26 (%26) olarak bildirilmiştir. Diğer yayınlar da bunu doğrular niteliktedir: Huland⁸² ve Daniels⁸³ TRUS biyopsi patoloji sonucu sadece tek bir lob olarak raporlanan hastalarının radikal prostatektomi sonrası patoloji raporlarında sırasıyla %85 ve %78 oranında iki taraflı tümör tespit etmişlerdir. Stamey⁵ hastalarının %78'inde, Öbek¹³ ise %74'ünde biyopsi kanser sonucu negatif olan tarafta radikal prostatektomi sonrası spesmen değerlendirildiğinde küçük miktarda kanser olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer serilerde

%50'ye yakın hastada tümörün iki taraflı olmasından adenokarsinomun küçük alanlarının sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 52 hastanın TRUS biyopsi patoloji raporu incelendiğinde 35 (%67,3) hastada tek taraflı, 17 (%32,7) hastada iki taraflı kanser odağı tespit edildi. TRUS biyopside tek taraflı kanser yakalanan 35 hastanın radikal prostatektomi spesmen raporları incelendiğinde, 25 (%71,5)'inde radikal prostatektomi sonrası patoloji raporunda iki taraflı kanser görüldü. 17 iki taraflı kanser pozitif olan hastanın 16 (%94)'sı iki taraflı, 1 (%5,9)'i ise tek taraflı kanser pozitif olarak raporlandı. Bu veriler literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu benzer sonuçlar tek taraflı negatif biyopsi sonucunun doğruluğunun sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda biyopsi kanser sonucunun negatif olduğu tarafta radikal prostatektomi sırasında sinir koruyucu prosedürün sınırlandırılabilceği görüşü savunulmaktadır.^{82,83} Halbuki tek taraflı pozitif biyopsi tek taraflı hastalığı göstermeyebilir. Bununla birlikte tek taraflı pozitif biyopsinin istatistiksel anlamlılıkta negatif cerrahi alanla korele olduğunu, bunun sebebinin ise tek taraflı pozitifliğin çoğunlukla küçük volümlü kanser ve organ sınırlılığa işaret ettiğini savunan çalışmalar da vardır.³³ Bizim çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği olan 5 hastanın TRUS biyopsi sonuçları kanser varlığı yönünden 2'sinde tek taraflı, 3'ünde iki taraflı, radikal prostatektomi sonuçları ise hepsinde iki taraflı olarak raporlandı. Bu 5 hastanın radikal prostatektomi patoloji spesmenleri incelendiğinde, cerrahi sınır pozitifliği hepsinde tümör yükü fazla olan alanda izlendi. Bununla birlikte tüm hastalar incelendiğinde biyopsi sonucu tek taraflı olan hastaların büyük çoğunluğunda radikal prostatektomi spesmeninde, iki taraflılıktan sorumlu kanser odakları düşük volümden oluşmaktaydı.

Kanser evrelemesindeki esas amaç hastalığın yayılımını bilmek, prognozunu tahmin etmek ve tedaviyi buna göre yönlendirmektir. Klinik olarak anlamlı olabilmesi için histopatolojik olarak prostat kanseri, kor biyopsisi ile net olarak ortaya konmalıdır. TRUS biyopsi ile histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı alan hastaların biyopsi parametreleri ve Gleason skorları, radikal prostatektomi öncesi üroloğun operasyon sırasındaki yaklaşımı açısından çok büyük önem teşkil etmektedir. Bununla birlikte TRUS biyopsi materyali prostat kanserinin heterojen ve multifokal olması nedeniyle tümörün prostat dokusundaki yaygınlığını veya gerçek Gleason skoru ile ilgili kesin bilgiyi veremeyebilir. Kanser nodülünün kendi içerisinde, örneğin merkez ve periferinin farklı grade kanserden oluşuyor olması nedeniyle biyopsi iğnesi her iki paterni de ihtiva edebileceği gibi sadece perifer tarafını ya da TRUS biyopsi örneklemindeki daha baskın olan birincil veya ikincil paterni

göstermeyen yüksek grade elemanları ihtiva edebilir.⁹ Bu nedenle biyopsi tabanlı hem düşük, hem de yüksek derecelendirme mümkün olabilir.⁸⁴ Prostat kanserinin infiltratif özellikli olması ya da glandların şekil ve boyutlarının önemli varyasyonlar göstermesi biyopsi örneklemelerinin yanlış derecelendirilmesinin diğer bir sebebidir.¹³ Bu nedenle patoloğ için kesin sonuç açısından radikal prostatektomi spesmeni altın standarttır. Bir çok çalışmada biyopsi ve prostatektomi spesmenleri arasındaki Gleason skorlarının korelasyonu araştırılmıştır.^{13,85} Çalışmalar göstermiştir ki, biyopsi Gleason derecesi ile cerrahi sonrası Gleason derecesi karşılaştırıldığında yaklaşık %27-57 oranında düşük derecelendirme mevcuttur.^{86,87} Nitekim yapılan birçok çalışmada düşük ya da yüksek derecelendirme açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir: Altay ve arkadaşları⁹ %40,98 oranında hastanın düşük, %6,57 oranında hastanın ise yüksek evrelendiğini, Gleason skorlarının ise %42,26 hastada düşük, %11,84 hastada yüksek ve % 45,9 hastada benzer olduğunu bildirmişlerdir. Egevad ve arkadaşları¹² 10 kor biyopside %45,5 hastanın benzer, % 38,8'inin düşük, % 15,7'sinin yüksek derecelendirildiğini rapor etmişlerdir. Çam ve arkadaşları⁸⁵ %28,7 hastada benzer sonuç bulurken, TRUS biyopside iyi diferansiye bulunan tümörlerin %71,7'sinin radikal prostatektomi spesmeninde yüksek derecelendirildiğini; bununla birlikte orta derece diferansiye grubun %71,7'sinin aynı, %20,7'sinin yüksek, %7,5'inin düşük derecelendirildiğini belirtmişlerdir. Bu farklılığın sınırlı miktarda dokunun histopatolojik olarak raporlanmasının zor olmasına ya da tümörün heterojen olması nedeniyle radikal prostatektomi spesmeninde ikiden fazla grade bulunmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumda bulunmuşlardır. Bununla birlikte yüksek Gleason skorlu hastalarının %81,8'inin radikal prostatektomi spesmen patoloji sonucunun kötü diferansiye olduğunu tespit etmişlerdir. Epstein ve arkadaşları⁸⁸ toplamda %69'luk bir korelasyon bildirmişlerdir. Bununla birlikte Gleason 7 veya daha üstü TRUS biyopsi sonucu olan hastaların %87,5'inde radikal prostatektomi spesmeninde de yüksek grade tümör saptarken, iyi diferansiye olanların ise sadece %64'ünde düşük grade tümör olduğunu belirtmişlerdir. Fernandes ve arkadaşları⁸⁹ 466 hastalık serilerinde TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen Gleason skorları arasında %20,7'lik benzerlik bulurken, TRUS biyopsi sonucu iyi diferansiye olan hastaların %74,6'sının radikal prostatektomi sonrası tümör derecesinin yükseldiğini tespit etmişlerdir. Sadece hastaların %54'ünün TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmenlerinin sonuçlarını benzer bulmuşlardır. Bülbül ve arkadaşları³³ 100 hastalık çalışmalarında ortalama Gleason skorunun 6'dan 7'ye yükseldiğini ifade etmişlerdir. Carlson ve arkadaşları⁹⁰ %68, Cecchi ve arkadaşları⁹¹ ise

%47'lik bir benzerlik bulmuşlardır. Noguchi ve arkadaşları⁹² 222 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, hastaların %36'sının TRUS biyopsi ve prostatektomi spesmen tümör derecelerini benzer bulurken, TRUS biyopsinin hastaların %46'sında düşük, %18'inde yüksek derecelendiğini bildirmişlerdir. Cookson ve arkadaşları⁹³ %31'lik bir benzerlik bulurken, hastaların %26'sının iki ya da daha fazla, %54'ünün ise radikal prostatektomi spesmeni ile karşılaştırıldığında düşük derecelendirildiğini rapor etmişlerdir. Bazı çalışmalarda %50'den fazla tümörün iki ya da daha fazla patern içermekte olduğu ve farklı Gleason derecelendirmesinin hasta başına ortalama 2,7 olduğu bildirilmiştir.^{94,95} Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak en çok dikkat çeken özellik hiçbir hastanın TRUS sonucunun iyi diferansiye (Gleason skor 2-4) olarak raporlanmamasıydı. Biz çalışmamızda hastaların TRUS sonuçlarını orta diferansiye (Gleason skor 5-6), orta-kötü diferansiye (Gleason skor 7) ve kötü diferansiye (8-10) olarak gruplandırdık. 52 hastanın TRUS biyopsi patoloji sonuçları 33 (%63,5) hastada orta diferansiye, 17 (%32,7) hastada orta-kötü diferansiye ve 2 (%3,8) hastada kötü diferansiye olarak raporlandı. Orta diferansiye olarak raporlanan 33 hastanın 30 (%90,9)'u orta diferansiye olarak raporlanırken, 3 (%9,1)'ü orta-kötü diferansiye olarak raporlandı. Orta diferansiye olarak raporlanan hastaların hiçbirinin radikal prostatektomi sonucu kötü diferansiye olarak raporlanmadı. Orta-kötü diferansiye TRUS biyopsi patoloji sonucu olan 17 hastanın 12 (%70,6)'si yine orta-kötü diferansiye olarak raporlanırken, 3 (%17,6)'ü orta, 2 (%11,8)'si kötü diferansiye olarak raporlandı. Kötü diferansiye olarak raporlanan 2 hastanın 2 (%100)'si de kötü diferansiye olarak raporlandı. Diğer bir deyişle TRUS biyopsi sonucu orta veya orta-kötü diferansiye olarak raporlanan 50 hastanın yalnızca 2 (%4)'sinin Gleason diferansiyasyon derecesi bir üst dereceye yükseldi. Diğer literatür çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda TRUS biyopsi patoloji raporları orta ve kötü diferansiye olan grupların radikal prostatektomi spesmen patoloji raporlarında anlamlı benzerlik bulundu. Literatürdeki çalışmalar doğrultusunda TRUS biyopside iyi diferansiye olarak raporlanan biyopsi örneklemelerinin radikal prostatektomi spesmen patoloji raporlarında daha yüksek derecelendirileceği söylenebilir. Bu çalışmaların hepsi iyi diferansiye gruptaki tümörlerin Gleason skorlarının gerçekçiliğini sorgulatmaktadır. Nitekim bu çalışmalar göstermiştir ki TRUS biyopsi sonucunun iyi diferansiye tümör olarak raporlanması cerrahi sonrası patoloji sonucunun iyi diferansiye tümör olarak raporlanması açısından zayıf bir göstergedir. Dolayısıyla son yıllarda gerek patologların Gleason skorlamaları konusunda standardizasyon ve konsensus toplantıları yapması, gerekse de bu sayede biyopside iyi

diferansiye hastalık tanısından uzaklaştırılması, TRUS Gleason skorlarının daha güvenilir olabileceği yorumunu getirmiştir. Böylece TRUS biyopside orta ve yüksek dereceli tümörün olması çoğunlukla radikal prostatektomi spesmeninin de kötü diferansiye olabileceğini öngörebilir. Ayrıca biyopsideki yüksek Gleason skor genellikle hastalığın prostatın dışında ve cerrahi spesmen patoloji raporunda kötü diferansiye olabileceği konusunda bir öngörü sunabilir.

Yukarıda belirtilen birçok çalışmada, gerek Gleason skor gerek tümör yüzdeleri arasında TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen patolojilerinde saptanan uyumsuzluğun aksine, bizim çalışmamızda her iki parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı. Gerek patologların eğitim ve tecrübelerinin artması, Gleason skorlarının daha net tarifi edilmesi, bununla ilgili konsensus toplantılarının yapılması; gerekse de biyopsi kor sayılarının artırılması, spesmenlerin daha iyi incelenmesi bizim çalışmamızda olduğu gibi TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen parametrelerinin tutarlılığını arttırmakta, hastalığın tanısının konmasında ve tedavisinin yönlendirilmesinde TRUS biyopsi parametrelerinin katkısını yükseltmektedir.

Çalışmamızda yaşla paralel olarak PSA serum düzeyleri yükselme gösterse de, diğer biyopsi parametreleri ile PSA serum düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu da özellikle düşük serum düzeylerinde PSA'nın hastalığın evresi ve özellikleri ile ilişkisiz olduğu şeklindeki klasik bilgiye paralel bir bulgudur.

PRM ve serum PSA düzeyleri prostat kanseri taramasında ilk başvuru olan tanı yöntemleridir. Prostat kanserini saptamada PRM'nin düşük sensitivitesi ve hastalığı düşük evreleme yatkınlığı bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır.^{13,82,96} Birçok faktör PRM'nin düşük hassasiyetine sebep olmaktadır. Örneğin birçok kanser odağı küçüktür ve ön ya da orta lezyonlar genellikle yeterli normal doku tarafından değişmiş dokuyu gizlemek için çevrelenmiştir.¹³ Bununla birlikte PRM ile prostatektomi spesmenlerindeki tümör lokalizasyonlarını karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur.^{13,96} Öbek ve arkadaşları¹³ tek taraflı normal dışı PRM bulgusu olan hastalarının; %96'sında radikal prostatektomi spesmeninde aynı tarafta, %4'ünde ise karşı tarafta tümör saptarken, sadece %27'sinde aynı tarafa sınırlı, bununla birlikte %69'unda ise iki taraflı tümör olduğunu bildirmişlerdir. PRM'sinde iki taraflı normal dışı bulgu olan tüm hastalarında iki taraflı kanser tespit etmişlerdir. Huland ve arkadaşları⁸² çalışmalarında normal dışı PRM bulgusu olan hastalarının %11'inde aynı tarafta, %89'unda iki taraflı; Spiegelman ve arkadaşları⁹⁶ ise %69 hastada aynı, %31 hastada iki taraflı kanser bildirmişlerdir. Bununla birlikte PRM

cerrahi planlamada bilgi sağlama açısından, ekstrakapsüler tümör yayılımı ve/veya cerrahi sınır pozitifliğini öngörmede zayıf kalmaktadır. Öbek ve arkadaşları¹³ çalışmalarında tek taraflı normal dışı PRM bulgusu olan hastalarının 42'sinde final patoloji raporunun ekstrakapsüler tümör yayılım varlığını gösterdiğini ve bunların %36'sında yayılımın PRM'nin benign olarak yorumladığı tarafta olduğunu ifade etmişlerdir. Öte yandan cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarının %31'inde pozitifliğin PRM'nin benign olduğu tarafta olduğunu görmüşlerdir. Bu da göstermektedir ki PRM'nin verdiği bilgiler cerrahi sırasında ekstrakapsüler yayılım ve cerrahi sınır pozitifliği açısından yetersiz kalmaktadır. Bizim çalışmamızda 52 kanser hastasının 26 (%50)'sının PRM bulgusu benign olarak yorumlanırken, 17 (%32,7)'sinde tek taraflı, 9 (%17,3)'unda iki taraflı normal dışı PRM bulgusu tespit edildi. PRM bulgusu benign olan 26 hastanın patoloji raporu 7 (%26,9)'sinde tek taraflı, 19 (%73,1)'unda iki taraflı kanser olarak raporlandı. 17 tek taraflı normal dışı PRM'si olan hastanın 15 (%88,2)'inde iki taraflı kanser raporlanırken yalnızca 2 (%11,8)'si tek taraflı kanser pozitif olarak raporlandı. İki taraflı normal dışı PRM'si olan 9 hastanın ise, 7 (%77,7)'si iki taraflı, 2 (%22,3)'si tek taraflı kanser pozitif olarak raporlandı. Literatürdeki çalışmalar da sonuçlarımızı desteklemektedir. Cerrahi sınır pozitifliği olan 5 hastanın PRM bulgusu 1'inde benign, 3'ünde tek taraflı, 1'inde iki taraflı normal dışı olarak raporlandı. Tek taraflı normal dışı PRM bulgusu olan 3 hastanın patoloji raporları incelendiğinde 2'sinin cerrahi sınır pozitifliği, normal dışı PRM bulgusu ile aynı tarafta, 1'i ise karşı tarafta saptandı. Hastalarımızın yarıya yakınında kanser açısından şüphe uyandırmasa da, yine de hastaların diğer yarısında kanser şüphesi uyandırması nedeniyle, PRM'nin klinik uygulamada serum PSA düzeyi ile birlikte TRUS biyopsi planlanması açısından en önemli tanı aracı olarak yerini korumakta olduğu gözükmektedir. Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği tespit edilen hastalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlar sınırlı olsa da, PRM'si normal olan hasta da bile cerrahi sınır pozitifliği olması nedeniyle cerrahi sırasında üroloğa yön vermesi açısından, PRM operasyon öncesi kanser lokalizasyonunu tanımlamada soru işaretleri yaratmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada 12 odak biyopsinin klasik sekstant biyopsiden daha üstün olduğu, eklenen uzak lateral biyopsi odaklarının kanser tanısını yaklaşık %30 oranında artırdığı belirlendi. Özellikle bazal ve apikal lateral biyopsi odaklarının kanser saptamada daha üstün olduğu gözlemlendi. TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen patoloji raporlarındaki Gleason diferansiyasyon derecelerinin yakın benzerlik gösterdiği izlendi. Ancak biyopside tek taraflı olarak raporlanan kanserlerin radikal prostatektomi

spesmen patoloji sonuçlarının sıklıkla iki taraflı raporlandığı gözlemlendi. Dolayısıyla bu çalışmanın, ideal biyopsi şema ve stratejisinin geliştirilmesine, özellikle başta apikal ve bazal uzak lateral biyopsi odaklarının önemine işaret etmesiyle katkı sağladığı sonucuna varıldı.

6. SONUÇLAR:

12 kadran prostat biyopsi histopatolojileri ile radikal prostatektomi patoloji sonuçlarını karşılaştıran bu çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Klasik lateral sekstant biyopsi sayı ve lokalizasyonunun yetersiz olduğu, eklenen uzak lateral biyopsi odaklarının kanser tanı koyma başarı oranlarını yaklaşık üçte bir oranında artırdığı görüldü.
- Kanser tanısını artırmak için rutin biyopsi örneklemelerine eklenecek biyopsi odaklarının mutlaka bazal ve apikal uzak lateral odaklarını içermesi gerektiği saptandı.
- TRUS biyopsi patoloji raporunda tek taraflı kanser pozitifliğinin yanıltıcı olduğu, radikal prostatektomi patoloji raporlarında bu tümör pozitifliğinin sıklıkla iki taraflı olarak raporlandığı tespit edildi.
- Gleason dereceleri açısından orta, orta-kötü ve kötü diferansiye olarak raporlanan hasta gruplarının; radikal prostatektomi patoloji sonuçlarının birbirlerine benzer olduğu görüldü.
- PRM'nin tek başına tanı koymada ve cerrahi öncesi ekstrakapsüler yayılım ile ilgili bilgi sağlamada yetersiz olduğu izlendi.
- Sonuç olarak prostat kanseri için PSA, PRM ve TRUS biyopsi halen en önemli tanı araçları olarak gözükmektedir. Bununla birlikte düşük PSA seviyelerinde ve benign PRM'si olan hastalarda bile prostat kanseri saptanması, prostat kanserinin heterojen ve multifokal olması ve buna bağlı

TRUS biyopsi sırasında sayı ve lokalizasyon eksikliği nedeniyle mevcut olan kanserin tanısının konulamaması, halen etkin bir tanı yöntemi konusunda soru işaretlerini güçlendirmektedir. Bu çalışma, uzak lateral biyopsilerin özellikle bazal ve apikal alanlardan alınması gerektiğine işaret etmesiyle ideal ve standart bir TRUS biyopsi stratejisi geliştirme çabalarına önemli katkı sağlayacaktır.

7. ÖZET:

12 Kadran Prostat Biyopsi ile Radikal Prostatektomi Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç

Prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi altın standart yöntemdir. Lateral prostat biyopsi odaklarının sayı ve lokalizasyon açısından standardize edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada 12 odak prostat biyopsi parametrelerinin radikal prostatektomi spesmen patoloji sonuçları ile tutarlılığı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya, kliniğimizde Ocak 2005-Kasım 2009 tarihleri arasında radikal prostatektomi operasyonu yapılan ardışık 52 hasta alındı. Tüm biyopsiler aynı hekim tarafından; her iki lobun apikal, orta ve bazal segmentlerinin lateral (klasik sekstant biyopsi) ve uzak laterallerinden her lob için 6 adet olmak üzere toplamda 12 kor olarak uygulandı. Biyopsi parametreleri özellikle Gleason skorları ve biyopsi odaklarının lokalizasyonları, radikal prostatektomi operasyonu sonrası elde edilen spesmenin patoloji bulguları ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Tek başına klasik sekstant biyopsi, hastaların %71 (37/52)'ine tanı koyarken, hastaların %29 (15/52)'una eklenen uzak lateral biyopsi odakları ile tanı konuldu. Klasik sekstant biyopsiye eklenmiş uzak lateral biyopsi odaklarını içeren 12 kor biyopsinin kanser tanı başarısı, klasik sekstant biyopsiden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

TRUS biyopside tek taraflı kanser pozitifliği saptanan 35 hastanın radikal prostatektomi patolojisi 25 (%71,4) hastada iki taraflı kanser pozitif olarak saptandı. Biyopsi ve radikal prostatektomideki tek ve iki taraflı kanser pozitif odaklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde tutarsızlık görüldü. 52 hastanın biyopsi Gleason skorları incelendiğinde 33 (%63,5) hasta orta (Gleason skor = 5-6), 17 (%32,7) hasta orta kötü (Gleason skor = 7) ve 2 (%3,8) hasta kötü (Gleason skor = 8-10) diferansiye olarak raporlanırken iyi diferansiye tümörü olan hasta yoktu. Biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen patoloji Gleason skorları istatistiksel anlamlı düzeyde tutarlı bulundu.

Sonuçlar

Bu çalışmada TRUS eşliğinde yapılan klasik sekstant biyopsiye eklenen 6 uzak lateral biyopsi odağının kanser tanı başarı oranını belirgin olarak yükselttiği, TRUS biyopside tek taraflı olarak raporlanan kanserlerin radikal prostatektomi spesmen patolojisinin sıklıkla iki taraflı olarak raporlanacağı, biyopsi Gleason sonuçlarının radikal prostatektomi spesmen patolojisi ile yüksek benzerlik oranlarına sahip olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, TRUS, prostat biyopsisi, radikal prostatektomi, Gleason.

8. SUMMARY

Comparison of 12-Core Prostate Biopsy Results with Corresponding Radical Prostatectomy Specimens

Introduction

A standard biopsy strategy in terms of describing the ideal number of biopsy cores and localization has not been formulated. The objective of this current study was to compare the histological findings of 12-core transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy results with that of corresponding radical prostatectomy specimens.

Material and Methods

This retrospective trial consisted of 52 consecutive patients who underwent radical prostatectomy between January 2005 and October 2009 at our institution. All patients had 12-core prostate biopsy (lateral and far lateral biopsies from apical, mid and basal prostate tissue for each half of the prostate as a total of 12 locations in each case) that was performed by a single physician.

The diagnostic ability of biopsy cores, cancer locations and the histological findings particularly Gleason grades of 12-core biopsies were compared with that of radical prostatectomy specimens.

Results

The classical sextant biopsy revealed prostate cancer in 71% (37/52) of cases. About 29% (15/52) of cancers were detected only by the far lateral sextant biopsies. The diagnostic ability of 12-core biopsies was statistically higher than the classical sextant approach.

A total of 35 patients were found to have unilateral cancer according to TRUS biopsies. However about 71% of these cases was bilateral disease on radical prostatectomy specimens. Gleason scores of TRUS biopsies were intermediate, intermediate-poor and poorly differentiated in 63.5%, 32.7% and 3.8% of cases, respectively. These scores were well correlated with corresponding radical prostatectomy Gleason scores.

Conclusions

The addition of far lateral biopsies to the classical sextant biopsy revealed a significant improvement in cancer detection rate. Unilateral disease on biopsy was mostly associated with bilateral cancer on corresponding radical prostatectomy specimen. Gleason score on TRUS biopsy was usually correlated with a corresponding Gleason score on final pathology.

Key words: Prostate cancer, TRUS, prostate biopsy, radical prostatectomy, Gleason.

9. REFERANSLAR

1. Thompson I, Thrashr JB, Aus G, Burnett AL, Canby Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007 Jun;177(6):2106-2131.
2. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
3. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997 Jun;33(7):1075-1107.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-75.
5. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2-12.
6. Eskew LA, Bare RL, McCollough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-203.
7. Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2000;163(1):163-167.
8. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001;165:1554-1559.
9. Altay B, Kefi A, Nazli O, Killi R, Semerci B, Akar I. Comparison of Gleason scores from sextant prostate biopsies and radical prostatectomy specimens. *Urol Int*. 2001;67(1):14-18.
10. Linson PW, Lee AK, Doytchinova T, et al. Percentage of core lengths involved with prostate cancer: does it add to the percentage of positive prostate biopsies in

predicting postoperative prostate-specific antigen outcome for men with intermediate-risk prostate cancer? *Urology* 2002 May;59(5):704-708.

11. Ravery V, Chastang C, Toubanc M, et al. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Apr;37(4):449-455.

12. Egevad L, Norlen BJ, Norberg M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU Int* 2001 Nov;88(7):716-721.

13. Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J. Urol* 1999 Feb;161(2):494-498;discussion 498-499.

14. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, Küllü S, Akdaş A. Correlation of transrectal ultrasonography and core biopsies with pathology results in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol* 1996 Nov;3(6):459-461.

15. Başaklar C. Ürogenital sistem. Langman's Medikal Embriyoloji. Ankara, Palme Yayıncılık 1993:246-282.

16. Shapiro E. Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990 Aug;17(3):487-493.

17. Anatomi, İç Organlar (Splanchnologia) Kaplan Arıncı, Alaittin Elhan, Ankara 1994.

18. Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins 2004:2083-2132.

19. Williams PL, Warwick R. Splanchnology. Gray's Anatomy. 36th ed. Edinburgh, London, Melbourne and New York. Churchill Livingstone 1980:1228-1465.

20. Kuran O. Sistematik Anatomi, 5. Bölüm Ürogenital sistem, Filiz Kitabevi, İstanbul 1983:521-523.

21. James D, Brooks MD. Anatomy of the Lower Urinary Tract and Male Genitalia. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al) Sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2002;Cilt 1:41.

22. Partin AW, Rodriguez R. Benign Prostatic Hyperplasia. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al). Sekinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company 2002;Cilt 2:1235.

23. Dauge MC, Delmas V, Potier M. The anatomic lobulation of the prostate, a controversial description. *Morphologie*. 1999 Mar;83(260):5-14.
24. Joseph C, Presti CJ. Neoplasms of the prostate gland. *Smith's General Urology* (Tanagho EA, ed). Onaltıncı baskı. East Norwalk, Prentice-Hall International Inc 2004:367.
25. Dixon JS, Gosling JA. Macro-anatomy of the prostate. In Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford: Isis Medical Media Ltd 1996:3-10.
26. McNeal JE. Prostate. Stenberg SS (ed.). *Histology for Pathologists*. Second ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997:997-1018.
27. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, et al. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 1997 Nov;158(5):1886-1890.
28. Odar İV. Dış genital organların spesifik bezleri. *Anatomi Ders Kitabı*, 2. cilt. Ankara, Hacettepe Taş Kitapçılık 1986;321-323.
29. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate (abstract). *Prostate* 1981;2(1):35-49.
30. Moore KL, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy* (Moore KL, Dalley AF. Dördüncü baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 1999:368.
31. Hinman F Jr: *Atlas of Urosurgical Anatomy* (Hinman FJ, ed). İkinci baskı. Philadelphia, W. B. Saunders 1998:411.
32. Gartner LP, Hiatt JL, Male Reproductive System, Chapter 21, in *Color Textbook of Histology*, 2nd ed, W.B. Saunders Company 2001:487-508.
33. Rosai J, Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Chapter 18, Male reproductive system, 9th ed, Elsevier Inc 2004:1361-1411.
34. Epstein JI. The Normal and Hyperplastic Prostate. *Prostate Biopsy Interpretation*. Second ed. Philadelphia, New York. Lippincott-Raven Publishers 1995:1-13.
35. Bostwick D.G. Surgical pathology of the prostate, Chapter 32, in *Modern Surgical Pathology*, Ed: Widner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, Elsevier Science, Philadelphia, 1st ed 2003:1149-1196.
36. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988 Aug;12(8):619-633.

37. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. Report of the Prostate Cancer Working Group. Arch Pathol Lab Med 1995;119(12):1122-1126.
38. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 1966 Mar;50(3):125-128.
39. Kovi J. Microscopic differential diagnosis of small acinar adenocarcinoma of prostate. Pathol Annu 1985;20 Pt 1:157-196.
40. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. Hum Pathol 1992 Mar;23(3):223-241.
41. Ro JY, Grignon DJ, Amin MB, Ayala A. Atlas of Surgical Pathology of the Male Reproductive Tract, W. B. Saunders Co, Philadelphia 1997.
42. Che M, Grignon D. Pathology of prostate cancer, Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3-4):381-395.
43. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001;37:83-92.
44. Bosland MC. The role of steroid Hormones in Prostate Carcinogenesis. J Natl Cancer Inst Monogr 2000;(27):39-66.
45. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. The Lancet 2003;36:859-864.
46. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed. Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders 2002:3003-3024.
47. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, et al. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). Cancer Causes Control 1998;9:559-566.
48. Salonen JT, Salonen R, Lappetelainen R, et al. Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case-control analysis of prospective data. Br. Med. J (Clin Res Ed) 1985;290(6466):417-420.
49. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA et al. 5 alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet 1992 Apr 11;339(8798):887-889.

50. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998 Jun;62(6):1416-1424.
51. Carter BS, Bova S, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiology and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
52. Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, et al. Prostate specific antigen best practice policy. part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2001 Feb;57(2):217-224.
53. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. *Campbell's Urology*. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed) sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Dördüncü cilt, 3055.
54. Thompson IM, Pauler DK, GoodmanPJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level <4.0 ng per mililitre. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239-2246.
55. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum PSA in the early detection of prostate cancer: Results of multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283-1290.
56. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. Review. *J Urol* 2003 Jan;169(1):12-19.
57. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997 May 14;277(18):1452-1455.
58. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
59. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006 Jan-Feb;24(1):46-50.
60. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248.
61. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):975-980.

62. Zhang L, Loblaw A, Klotz L. Modeling prostate specific antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol* 2006;176:1392-1397.
63. Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:415-419.
64. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500.
65. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-3911.
66. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group, EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57.
67. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:944-952.
68. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24:289-295.
69. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer: a review. *Eur Urol* 2006;50:927-934.
70. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-577.
71. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-376.
72. Iversen P, Tyrell CJ, Kaisary AV, et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated

nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998;51:389-396.

73. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605.

74. Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1141-1147.

75. Roach III M, Hanks G, Thames Jr H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-974.

76. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003;62(Suppl 1):87-94.

77. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.

78. Chen ME, Troncoso P, Johnston D, et al. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol* 1997;158:2168-2175.

79. Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-476.

80. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163:152-157.

81. Bulbul MA, El-Hout Y, Haddad M, Tawil A, Houjaij A, Bou Diab N, Darwish O. Pathological correlation between needle biopsy and radical prostatectomy specimen in patients with localized prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2007 Sep;1(3):264-266.

82. Huland H, Hubner D, Henke RP. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994 Aug;44(2):211-214.

83. Daniels GF Jr, McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):870-874.
84. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18 gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *European Urol* 1998;33:261-270.
85. Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A. Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol* 2002 May;9(5):257-260.
86. Bostwick DG, Bostwick KC. 'Vanishing' prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow up in 38 cases. *BJU Int* 2004;94(1):57-58.
87. Kattan MW, Estham JE, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 2003;170:1792-1797.
88. Epstein JI. The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 1996;78:350-356.
89. Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br. J. Urol* 1997;79:615-617.
90. Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H, et al. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: Use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology* 1998 Apr;51(4):525-529.
91. Cecchi M, Minervini R, Sepich C A, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy tissue. *Int Urol Nephrol* 1998;30(5):575-580.
92. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol* 2001 Jul;166(1):104-9; discussion;109-110.
93. Cookson Ms, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol* 1997;157:559-562.
94. Gardner WA Jr, Coffey D, Karr JP, et al. A uniform histopathologic grading system for prostate cancer. *Hum. Pathol* 1993;19:119-120.

95. Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, Scardino PT, et al. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 1994;43:60-66.
96. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, StameyTA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec;136(6):1228-1230.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

Tablolar

Tablo-1:Hastalarla ilgili çalışılan parametrelerin genel dağılımı.

Tablo-2:Hastalarla ilgili çalışılan önemli parametrelerin ortalamaları.

Tablo-3:Klasik sekstant biyopsi ve uzak lateral sekstant biyopside pozitif kanser odaklarının karşılaştırılması.

Tablo-4:TRUS biyopsi kanser odakları ile radikal prostatektomi spesmenlerindeki kanser odaklarının karşılaştırılması.

Tablo-5:TRUS biyopsi Gleason skorları ile radikal prostatektomi spesmenlerinin Gleason skorlarının tutarlılığı.

Tablo-6:Parmakla rektal muayene bulguları ile radikal prostatektomi spesmenlerindeki kanserli odakların karşılaştırılması.

Tablo-7:Parmakla rektal muayene bulguları ve radikal prostatektomi spesmenlerinden elde edilen Gleason diferansiyasyon derecelerinin karşılaştırılması.

Tablo-8: Yaşa göre üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-9:Parmakla rektal muayene bulguları benign, tek ve iki taraflı normal dışı şeklinde üç gruba ayrılan hastalarda PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-10:Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre orta, orta-kötü ve kötü olarak üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-11:Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre, tek ve iki taraflı kanser pozitifliği şeklinde iki gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo-12:Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre, tek ve iki taraflı kanser pozitifliği şeklinde iki gruba ayrılan hastaların tümör yüzdelerinin karşılaştırılması.

Tablo-13:Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre orta, orta-kötü ve kötü diferansiye olarak üç gruba ayrılan hastaların tümör yüzdelerinin karşılaştırılması.

Tablo-14:Transrektal iğne biyopsi odaklarının kanser yakalama sayılarının karşılaştırılması.

Şekiller

Şekil-1: Yaş gruplarına göre (50-59, 60-69, >70 yaş) hastaların PSA kan düzeyleri.

Şekil-2: Yaş ve PSA arasındaki korelasyonu gösteren scatter diyagramı.

Şekil-3: Parmakla rektal muayene bulgularına göre üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeyleri.

Şekil-4: Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre üç gruba ayrılan hastaların PSA kan düzeyleri.

Şekil-5: Radikal prostatektomi patoloji sonuçlarına göre üç gruba ayrılan hastaların patoloji tümör yüzdeleri.

Şekil-6: TRUS biyopsi ve radikal prostatektomi spesmen tümör yüzdeleri arasındaki korelasyonu gösteren scatter diyagramı.

11. ÖZGEÇMİŞ

<i>İsim</i>	Ömür MEMİK
<i>Doğum Yeri</i>	Ankara
<i>Doğum Tarihi</i>	13.06.1974
<i>Medeni Durum</i>	Evli, 1 çocuk babası
<i>Yabancı Dil</i>	İngilizce
<i>Önceki Görev Yeri</i>	Altmışevler Sağlık Ocağı Derince/Kocaeli
<i>İlk Öğrenim</i>	Albayrak İlkokulu, Çorum (1980-1985)
<i>Orta Öğrenim</i>	Çorum Anadolu Lisesi, Çorum (1985-1992)
<i>Üniversite</i>	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya (1993-2000)

Türk Üroloji Yeterlilik Kurulları (TÜYK) 6. Dönem Yazılı Sınavı (25.10.2009): 74 puan

Yayınlar:

Yurt İçi Bildiriler:

1. **Memik Ö**, Şener M, Çam K, Kayıkçı A, Akman Y, Erol A. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan 12 kor prostat biyopsilerinde periprostatik ve intraprostatik lokal anestezi uygulamalarının etkinliğinin araştırılması. 7. Ulusal Endoüroloji Kongresi, 9-12 Eylül, 2007,Çeşme, İzmir (poster).
2. **Memik Ö**, Şener M, Çam K, Kayıkçı A, Akman Y, Erol A. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan 12 kor prostat biyopsilerinde periprostatik ve intraprostatik lokal anestezi uygulamalarının etkinliğinin araştırılması. 8. Ankara Üroonkoloji Kursu, 28 Kasım-2 Aralık, 2007, Ankara (poster).

3. **Memik Ö**, Kayıkçı A, Çam K, Akman Y, Tekin A, Erol A. Üreter taşı olan ve ESWL uygulanan hastalarda alfa-1 blokerlerinin taşsızlık oranlarına etkisi. Türk Üroloji Kongresi, 1-6 Kasım, 2008, Antalya (poster).
4. Erol A, Kayıkçı A, **Memik Ö**, Çam K, Akman Y. Primer distal hipospadias hastalarında TİPU cerrahisi sonrası fistül oluşumunu engellemede tek ve çift dartos flap başarısının karşılaştırılması: Prospektif randomize çalışma. Türk Üroloji Kongresi, 1-6 Kasım, 2008, Antalya (sözlü sunum).

Yurt Dışı Bildiriler:

1. **Memik O**, Sener M, Çam K, Kayıkçı A, Akman Y, Erol A. Evaluation of the efficacy of periprostatic and intraprostatic local anesthesia in 12-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsies. EAU 1st Eastern Mediterranean Meeting, 19-20 October, 2007, Antalya, Turkey (sözlü sunum).
2. **Memik O**, Kayıkçı A, Çam K, Akman Y, Tekin A, Erol A. The impact of alfa-1 adrenergic blockers on stone free rates for the management of ureteral stones in patients who underwent concomitant ESWL. Urological Research Urolithiasis. August, 2008, Nice, France (poster).
3. Erol A, Kayıkçı A, **Memik O**, Çam K, Akman Y. Single vs double dartos interposition flaps in preventing urethrocutaneous fistula after tubularised incised plate urethroplasty in primary distal hypospadias: A prospective randomised study. EAU 4th South Eastern European Meeting, 17-18 October, 2008, Tirana, Albania (sözlü sunum).
4. Erol A, Cam K, Tekin A, **Memik O**, Coban S, Ozer Y. High power diode 980 laser vaporisation of the prostate: Results of the 'life' procedure after a follow-up of 3 months. EAU 4th South Eastern European Meeting, 17-18 October, 2008, Tirana, Albania (sözlü sunum).

Yurt Dışı Yayınlar:

1. Erol A, Kayıkçı A, **Memik O**, Cam K, Akman Y. Single versus double dartos interposition flaps in preventing urethrocutaneous fistula after tabularized incised plate urethroplasty in primary distal hypospadias: A prospective randomized study. Urol Int 2009;83:354-358.
2. Erol A, Cam K, Tekin A, **Memik O**, Coban S, Ozer Y. High power diode laser vaporization of the prostate: preliminary results for benign prostatic hyperplasia. J Urol 2009 Sep;182(3):1078-82.

Ek-1: Biyopsi işlem formu

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TRUSG ve TRİB UYGULAMALARI HASTA ŞEMASI

Ad : _____ Tarih: / / İşlem No: _____

Soyad : _____ Plk. Kart No: _____ Tlf no: _____

Yaş: _____ PSA: _____ fPSA: _____ f/T: _____

P.M : _____ P.P Lidokain+İ.P (Lidokain, SF) _____

Prostat Volüm: W; L ; H ; Hipoeoik Alan: Sağ: Sol:

İşlem saati: _____ İşlem sonu saat: _____

İntramusküler Enjeksiyon : Prob girişi:

14 BAZİS 13

12 9 3 6

11 8 2 5

10 7 1 4

SOL APEKS SAĞ APEKS