



Aktif İzlem-Tedavi Kararını Etkileyen Faktörler: 3M: “Marker”, “Mapping”, “MRI”

Active Surveillance-Factors Affecting the Treatment Decision: 3M: “Marker”, “Mapping”, “MRI”

Dr. Ender Özden¹, Dr. Mehmet Necmettin Mercimek²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Aktif İzlem (AI) düşük riskli prostat kanserli hastalarda radikal tedaviye alternatif bir yöntemdir. AI özenle seçilmiş hastalarda önemli bir role sahiptir. Ancak düşük riskli hastalıkla klinik olarak önemli prostat kanserinin ayırımı en büyük sorundur. Prostat biyopsi teknikleri, görüntüleme ve tümör belirteçlerindeki gelişmeler ile prostat kanserinin daha doğru evrelendirilmesi sağlanmış olmasına rağmen hala standart bir yöntem mevcut değildir. Bu derlemede prostat kanserli AI hastalarında tedavi kararını etkileyebilen yeni gelişmeler incelenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, aktif izlem, manyetik rezonans görüntüleme, belirteç

Summary

Active Surveillance (AS) is an alternative modality to radical treatment in patients with low-risk prostate cancer. There is a considerable role for AS in carefully selected patients. However the differentiation of clinically important prostate cancer from low risk disease is a major problem. Although more accurate grading was provided with the developments in prostate biopsy techniques, imaging and tumor markers still there is no standard method. This review was aimed to evaluate new developments that might affect the treatment decision in AS patients with prostate cancer.

Key Words: Prostate cancer, active surveillance, magnetic resonance imaging, marker

Giriş

Prostat kanserinde (PCa) erken teşhisin amacı tedavi edilebilir aşamada hastalığı tespit etmektir. Parmakla Rektal Muayene’de (PRM) şüpheli bulgular ve/veya yükselmiş Prostat Spesifik Antijen (PSA) değerleri prostat kanseri varlığını saptamak için prostat biyopsi endikasyonlarıdır (1).

1989 yılında Hodge ve ark. transrektal ultrasound eşliğinde sistematik sextant prostat biyopsisini tanımlamışlardır ve yıllarca bu protokol prostat kanseri saptamada standart yöntem olarak kullanılmıştır. Ancak, Sextant prostat biyopsi protokolünün kabul edilemeyecek düzeyde yüksek yanlış-negatif sonuçları nedeni ile genişletilmiş prostat biyopsi protokolü tanımlanmıştır (2,3). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzları genişletilmiş protokolü sextant biyopsiye ek olarak lateral periferel zondan en az 4 kor daha biyopsi alınması hem de PRM ve görüntülenme yöntemleri ile tespit edilen odaklardan ek biyopsilerin alınması olarak tanımlanmıştır. Tanımlanmış olan genişletilmiş prostat biyopsi yöntemi komplikasyon oranını arttırmadan prostat kanseri tespit oranını arttırmıştır (4).

NCCN prostat kanserli hastaları tedavi öncesi serum PSA değeri, biyopsi Gleason skoru ve klinik evrelerine göre prognostik risk gruplarına ayırmıştır. Bu sınıflamaya göre, çok düşük riskli grup; Gleason skoru ≤ 6 , T1c hastalık, PSA <10, <3 pozitif biyopsi kuru, herhangi bir biyopsi korunda ≤ 50 ve PSA dansitesi <0,15 ng/ml/g. Düşük riskli grup; evre T1-T2a hastalık, Gleason skoru ≤ 6 , PSA <10. Orta riskli grup; T1b/T2c hastalık veya Gleason skoru 7 veya PSA 10-20. Yüksek riskli grup; evre T3a veya Gleason skoru 8-10 veya PSA >20 ve çok yüksek riskli grup ; T3b ve T4 hastalık olarak tanımlanmıştır. Tedavi kararı hastanın tanı anındaki risk grubuna, öngörülen yaşam süresine, hastanın kendi tercihlerine bağlıdır (5).

Lokalize prostat kanserinde hatta düşük riskli hastalıkta başlıca tedavi yöntemi radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda %2,3-25 oranında cerrahi sonrası önemsiz kanser tespit edildiği rapor edilmiştir. Bundan dolayı gereksiz tedavi (overtreatment) düşük riskli lokalize prostat kanseri için büyük bir sorun olduğu ifade edilmektedir (6,7). Özellikle PIVOT çalışmasında bu konu vurgulanmış, radikal prostatektominin izlem ile karşılaştırıldığında genel ve hastalık spesifik sağ kalımı belirgin olarak attırmadığı ifade edilmiştir (8).

Aktif İzlem (AI) düşük riskli prostat kanserli hastalarda radikal tedaviye alternatif bir yöntemdir. AI yapılan hastaların takibinde en büyük zorluk ne zaman kesin tedaviye karar verileceği ve ne zaman hastanın takibine devam edileceğidir. Tedavinin ne şekilde devam edeceğini etkileyen başlıca nedenler; Gleason skor progresyonu, yükselen PSA (artan PSA velositesi) ve hastanın anksiyetesidir. Gleason skor progresyonu daha az tartışma konusudur, takip eden biyopsilerde gleason skorunun ≥ 7 olması kesin tedaviye yönelmek için yol göstericidir. PSA kinetikleri (PSA doubling time ve PSA velositesi) ise hastalığın ilerlemesini belirlemede daha az yararlıdır. Önceden cut-off değeri ≤ 2 yıl ile ≤ 4 yıl arasında değişen PSA "doubling time" aktif tedavi kararı için bir kriterdir. Ancak bir çalışmada bu kriterleri karşılayan 290 aktif izlem hastasının ortalama 3 yıllık takiplerinde hastaların %35'inde patolojik progresyon tespit edildiği bildirilmiş ve PSA kinetiklerinin hastalığın progresyonunu öngörmeye güvenilir olmadığı ifade edilmiştir (9). Ayrıca, aktif izlem sırasında hastaların takibinde diğer bir zorluk da yükselen PSA değerlerine rağmen sürekli biyopsilerin negatif çıkmasıdır. Standart transrektal biyopsi sırasında kolayca örneklenemeyen daha anterior yerleşimli tümörlerin tespitinde MRI kullanımının yararlı olabileceğini öneren artan kanıtlar olduğu bildirilmiştir (10,11).

Aktif İzlem ve Markerlar

Üriner Markerlar

Prostat kanser antijeni 3 (PCA 3) aktif izlem için potansiyel bir kriter olarak araştırılmaktadır. PCA 3 kodlanmayan RNA ekspresyon eden bir genidir. PCA 3 sadece prostat dokusunda ekspresyon edilir ve prostat kanserinde ekspresyonu aşırı derecede arttığı ifade edilmiştir. Ploussard ve ark. radikal prostatektomi yapılan 106 hastada PCA 3'ün performansını retrospektif olarak test etmişlerdir. PCA 3 skorunun tümör volümü ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. $\geq 0,5$ cm kanser ve belirgin prostat kanseri olma riski PCA 3 skoru ≥ 25 olan erkeklerde PCA 3 skoru < 25 olanlara göre 3 kat arttığını tespit etmişlerdir (12).

Tosoian ve ark. John Hopkins aktif izlem programında 294 hastada PCA 3 skorlarının değerini araştırmışlar. Ortalama PCA 3 skorlarının stabil hastalar ile biyopside progresyon gösteren hastalar da fark olmadığını belirtmişlerdir (13).

Lin ve ark. 387 hastanın dahil edildiği bir çalışmada PRM sonrası PCA 3 ve TMPRSS2: ERG'nin (prostat kanseri tanısı ile ilgili gen füzyonu) değerini araştırmışlar. PCA 3 ve TMPRSS2: ERG'nin medyan değerinin biyopsideki pozitif kor sayısı ve Gleason skorun arttıkça yükseldiğini tespit etmişlerdir (14).

Serum Markerları

Serumda PSA'nın serbest ve bağlı formları hem de farklı PSA protein izoformları bulunur. Tosoian ve ark. aktif izlemde takip ettikleri hastaların yıllık biyopsi sonuçlarındaki olumsuz sonuçların (Gleason ≥ 7 , 3 veya daha fazla pozitif kor, $> 50\%$ tutulum) PSA izoformları ile olan ilişkisini 167 hastada retrospektif olarak incelemişler. Biyopsi sonrası hastaların tekrardan sınıflandırılmasının free PSA'nın total PSA'ya oranı (tPSA; %fPSA), (-2) proPSA'nın fPSA ya oranı (%(-2)proPSA), (-2)proPSA'nın %fPSA'ya oranı ve prostat sağlık indexinin (Prostat Health Index, phi; $[-2]proPSA$ pg/ml)/(fPSA ng/ml) \times [tPSA mg/ml] [0.5]) bazal ve longitudinal ölçüm oranları ile ilişkili olduğu tespit etmişlerdir. Ortalama baseline Phi tekrar sınıflandırılma yapılanlarda yapılmayanlara

göre sırası ile 37,5 (SD: 18,2), 28 (SD: 10,07) ($p=0,0002$) olarak hesaplamışlardır (15).

Makarov ve ark. PSA isoformlarını hem serumda hem de kanserli prostat dokusunda ve komşu dokularda kantitatif immünohistokimyasal yöntemler kullanarak değerlendirmişler. Aktif izlem altında takip edilen 71 hastanın sonuçları tekrar biyopsilerde saptanan olumsuz sonuçlar (Gleason ≥ 7 , 3 veya daha fazla pozitif kor, $> 50\%$ tutulum) açısından analiz edilmiş. Tekrar biyopsilerde progresyon tespit edilen hastalarda tanıda $[-2]proPSA2$ 'nin %fPSA ya oranının yüksek olduğu tespit edilmiş. $[-5/-7]proPSA$ progresyon gösteren grupta dokularda daha yoğun boyanmış. $[-2]proPSA$ 'nın %fPSA ya ortalama oranı tekrar biyopside progresyon göstermeyenlerde progresyon tespit edilenlere göre sırasıyla 0,65 (SD: 0,36), 0,87 (SD: 0,44) ($p=0,02$) olduğu tespit edilmiş (16).

Aktif izlemdeki hastalarda fPSA'nın öneminin değerlendirildiği çalışmalarda ise; Van ve ark. 326 aktif izlem hastanın değerlendirildiği multivaryant analizinde T evresi ve %fPSA'nın aktif izlemdeki hastalarda radikal tedaviye geçiş için belirgin belirleyiciler olduğunu tespit etmişlerdir (17). Khan ve ark. 67 aktif izlem hastanın değerlendirildiği çalışmalarında tanıda tPSA ve prostat volümüne ek olarak %fPSA kullanımının re-biyopsilerdeki olumsuz sonuçları öngörmeye etkili olduğunu belirtmişlerdir. Kombine değişkenlerin tanısız doğruluğu %75 ile %84 arasında değiştiğini, ROC eğrisi altında kalan alanın ise 0,83 olduğunu belirtmişlerdir (18).

Aktif izlemdeki hastaların sonuçlarını öngörmeye fPSA ve PSA izoformları klinik parametrelerle eklenmesi ile yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Aktif izlem için uygun hastalar ile uygun olmayan hastaların sonuçlarının çakışması nedeniyle bu kriterleri hastaların seçimi ve tedavi kararında tek başına kullanılmasının zor olduğu ifade edilmektedir.

Aktif İzlemde Yeni Yöntemler

Transperineal Template-Guided Mapping Biyopsi (TTMB)

Prostat biyopsi tekniklerindeki çeşitli modifikasyonlar kanser tespitinde doğruluk oranlarını arttırmıştır. Bittner ve ark. yaptıkları bir çalışmada TTMB ile prostattaki kanserin lokalizasyonun daha iyi belirlenebileceği ifade edilmiştir. Ayrıca TRUS-biyopsi ile TTMB karşılaştırıldığında prostat dokusundaki kanserin yaklaşık %24'ünün TRUS-biyopsi ile tespit edilemediği ve %18'inin ise daha düşük gleason skoru ile tespit edildiği belirtilmiştir (19). TTMB ile radikal prostatektomi spesmenlerinin klinik ve patolojik olarak karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise TTMB korlarının %72'sinin RP spesmeni ile aynı grade de olduğu ve TTMB'nin kanserin lateralitesini %80 oranında doğru tahmin ettiği tespit edilmiştir (20). Bu çalışmalarda TTMB ile TRUS-biyopsiye göre prostat kanserinin özelliklerini tespit etmede daha doğru sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir. TRUS-biyopsi ile prostat kanseri tespit oranı %20-40 iken TTMB ile ilk biyopside yaklaşık %74, ilk biyopsi negatif olan hastalarda ise %68 olarak belirtilmektedir. Ayrıca TRUS-biyopsi ile prostat kanseri tanısı konulan hastalarda evre ve grade artması %20-50 oranında belirtilirken bu oran TTMB de %8-10 olarak tespit edilmiştir (21). Bu bilgiler ışığında aktif izlem hastalarında daha doğru tanı konulması ve ileri evre hastalığın ayırt edilebilmesi TTMB ile arttığı söylenebilir.

Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (Mp-MRI)
Manyetik Rezonans'taki (MR) son dönemlerdeki gelişmelerle

birlikte prostatın MR ile görüntülenmesi daha önceki tekniklere göre belirgin farklılık göstermiştir. Bu gelişme prostat MR protokolüne difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve dinamik kontrastlı görüntülemenin (perfüzyon) eklenmesiyle elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme dokudaki hücre yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan güçlü bir klinik araçtır. Prostat kanserinde su moleküllerinin hareketini sınırlayan hücresel yoğunluk kanserli dokuda fazladır. Bu nedenle prostat kanserli hastalarda lezyon genellikle difüzyon haritalarında koyu görülürken normal dokular parlak görünür (22,23). Dinamik kontrastlı MR görüntüleme ise prostatın kan akımının değerlendirilmesini sağlayan önemli bir araçtır. Ayrıca prostat kanserinin tespiti ve evrelendirilmesinde önemli bilgiler elde edilmesini sağlar (24). İster difüzyon MR olsun isterse de dinamik kontrastlı MR olsun her yöntemin kendine göre etkin ve zayıf olduğu yönler vardır. Prostat görüntülemesinde doğruluğu arttırmak için bu iki yöntem kombine edilmiştir. Böylece prostatın T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerinin fonksiyonel MR (difüzyon ağırlıklı, dinamik kontrast ağırlıklı) görüntüleri ile birleştirilmesi sonucu Mp-MRI elde edilmiştir (25). Prostatın MR ile görüntülenmesi sırasında kullanılan bir diğer araçta endorektal koildir. Endorektal koil prostat kapsülü hakkında ayrıntılı bilgi elde edilmesini sağlarken intraprostatik lezyonlarda ek katkı sağlamadığı ifade edilmektedir. Hasta konforunu bozması ve işlem süresini uzatması nedeniyle de prostatın MR ile görüntülenmesinde rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (26).

Mp-MRI ile elde edilen T2, difüzyon ve dinamik kontrastlı görüntüleri ortak bir yorum yapılmasını sağlamak amacı ile California üniversitesi (UCLA) skorumu sitemini tanımlamış olsa da 2012 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) tarafından PI-RADS (Prostate imaging, reporting, and data system) skorumu tanımlamıştır. Bu skorumu sisteminde T2, difüzyon ve dinamik tekniklerle elde edilen görüntülerde tespit edilen lezyonun özelliklerine göre 1'den 5'e kadar skor verilmekte ve ortama skora göre lezyonun nihai skor hesaplanmaktadır. Skor arttıkça şüpheli lezyonun malign olabilme özelliğinin arttığı ifade edilmektedir (26).

Aktif izlem için uygun olabilecek hastaların prostat MRI bulguları ile radikal prostatektomi sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Lee ve ark. 188 hastanın dahil edildiği radikal prostatektomi sonuçları ile 3 tesla difüzyon MR'daki maksimal lezyon çapını retrospektif olarak karşılaştırmışlar. Yetmiş iki hastada MR'da lezyon tespit edilmemiş, 43 hastada <1 cm, 73 hastada >1cm lezyon tespit edilmiş. >1 cm büyük lezyon tespit edilen grupta diğer gruba göre (lezyon tespit edilmeyen ve <1 cm lezyon olanlar) gleason skor >6 (%39 vs. %20; p=0,007) ve artmış tümör hacmi (ort. 1,09 vs. 0,73 ml) ile ilişkili olduğu bulunmuş (27). Ayrıca diğer bir çalışmada 133 hasta preoperatif 3-T mp-MR ile analiz edilmiş. Yüz yirmi altı hastada (%95) lezyon MR'da tespit edilmiş. Patolojik önemsiz hastalık; tümör hacmi <0,5 ml, Gleason pater 4'ün, ekstrakapsüler yayılım ve seminal vezikül invazyonunun olmadığı hastalık olarak tanımlanırsa, MR'ın patolojik önemsiz hastalığı tahmin etmede %93 sensitivite, %57 pozitif prediktif değer ve %92 genel doğruluk gösterdiği ve Epstein, d'Amico ve prostat kanseri risk değerlendirme kriterlerine göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (28).

Aktif izlem hastalarının tekrar biyopsi bulguları ile MRI bulgularının karşılaştırıldığı çalışmalarda ise; Vargas ve ark. aktif izlemde olan 388 hastaya re-biopsi (12 kor) yapmadan önce 1,5 veya 3 T MRI planlamışlar. MR'daki tümör şüphesi olan odaklar üç radyolog tarafından ayrı ayrı 5 puan üzerinden değerlendirilmiş. Düşük şüpheli skorların (skor 1-2) re-biopsideki tümör upgradi açısından yüksek negatif prediktif değer (%96-100) ve yüksek spesifite (%95-100) gösterdiğini tespit etmişler ve bu hastalarda biyopsiden güvenle kaçınılabileceğini ifade etmişlerdir. Biyopside tespit edilen tümör upgradi için ise pozitif prediktif değer (%21-26) ve sensitivitenin (%6-32) düşük olduğu bulunmuş. Fakat diğer bir taraftan MR görüntülerindeki yüksek şüpheli odakların re-biopsideki tümör "upgrade"i açısından yüksek sensitivite (%87-90) göstermesine rağmen spesifitesinin göreceli olarak düşük (%22-37) olduğunu belirtmişlerdir (29).

Başka bir çalışmada Mp-MR'da şüpheli lezyon olmamasının klinik açıdan önemli kanser açısından %95'ten fazla negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (30). Böylece MR negatif olan ve düşük riskli hastalara aktif izlem ile takip önerilebileceği ifade edilmiştir. Mp-MR'da görülebilir lezyonu olan hastalarda ise kanser progresyonunda genel bir risk atışı olduğu belirtilmiştir. Fradet ve ark. Mp-MR'da lezyon tespit edilen hastalarda kanser progresyon riskinin 3 kat arttığını ifade etmişlerdir (31).

Vasarainen ve ark. tekrar biyopsiye ek olarak 3T difüzyon ağırlıklı MR planladıkları hastaların %50'sinde şüpheli lezyon tespit edilmiş ve bu lezyonların %75'inin de difüzyon ağırlıklı MR görüntülerde malign özellik taşıdığını ifade etmişler. MR'daki tümör görünümünün hiçbir klinik parametre, re-biopsi bulguları ve aktif izlemi sonlandırma kararı ile korele olmadığını ifade etmişlerdir (32).

Özet olarak aktif izlem de mp-MR'ın değeri hakkında birçok yayın mevcut olmasına rağmen hiçbiri MR'ı tedavi endikasyonu olarak kullanmamıştır. Mevcut bilgiler ışığında mp-MR'ın aktif izlemde hasta seçimi ve takipte kullanılabileceği ve tekrar biyopsi gereksinimini önleyebileceği ifade edilmiştir.

MR-TRUSG Füzyon Prostat Biyopsisi

TRUSG ile prostat kanseri tespit edebilme oranı yaklaşık olarak %50'dir. Biyopsi kor sayısı artırılınca prostat kanseri tespit oranının artacağı ifade edilmiştir. Ancak artan kor biyopsi sayısı hastalarda komplikasyon gelişme oranını da arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca klinik olarak önemsiz prostat kanserinin aşırı tespiti ve buna bağlı olarak aşırı tedavisine yol açmaktadır. Bunun için prostatta yüksek gradeli ve klinik olarak önemli kanserin tespiti ve tedavisinin planlanması önem arz etmektedir (33).

Difüzyon ağırlıklı MR haritalarında Gleason skoru 7'nin (4+3) üstünde olan prostat kanseri düşük Gleason skorlu olanlardan ayırt edilebilmektedir (34). Bu özelliğinden dolayı MR kılavuzluğunda prostat biyopsisi tanımlanmıştır. En büyük avantajı biyopsideki toplam kor sayısını azalmış olmasına rağmen, artan maliyet ve işlem süresi nedeniyle pratik uygulamaya girememiştir (35).

MR kılavuzluğunda üç çeşit prostat biyopsisi yapılabilmektedir. Birincisi MR cihazı içerisinde hastanın yerleştirilerek (MR in-bore) hedeflenen dokudan biyopsi alınması yöntemidir. Burada işlem öncesinde, işlem sırasında ve sonrasında hedeflenen dokunun görüntülenmesi sağlanabilmektedir. Bu yöntem fazla zaman

alması nedeniyle sistemik biyopsi yapılması için uygun bir yöntem olmadığı belirtilmektedir. Sistemik prostat biyopsi yapılmadığı için önemsiz prostat kanseri daha az sıklıkla tespit edildiği bildirilmiştir (36). Ayrıca birçok önemli kanser hedeflenen prostat dokusunun dışında geliştiğinden MR ile hedef biyopsi yapıldığında bazı kanserlerin atlanmış olabileceği endişesine yol açabileceği ifade edilmektedir (35). Kognitif füzyon ise daha önceden çekilmiş 2 boyutlu MR görüntüsüne bakılarak ultrasound yardımı ile prostattan biyopsi alınmasıdır. Tamamen ultrasoundu yapan kişiye bağlıdır ve ek eğitim ve cihaz gerektirmeyen bir yöntemdir. Bir çalışmada kognitif füzyon ve cihaz ile füzyon MR biyopsilerinin tümör tespit oranlarının benzer, her iki yöntemde kör alınan sistemik prostat biyopsilerden daha iyi olduğu bildirilmiştir (37). Üçüncü yöntem device (cihaz) füzyon görüntülemeye ise daha önceden elde edilmiş MR görüntülerini "real-time" USG ile elde edilen görüntüler ile digital rekonstrüksiyon yapan bir programla bilgisayar ekranında 3 boyutlu görüntü elde edilmesini sağlamaktadır. MR görüntüleri ile USG'den elde edilen görüntülerin birleştirilmesi sonucunda hem hedeflenen bölgeden hem de sistemik prostat biyopsisi yapılabilme olanağını sağlar. Bunlara ek olarak gerekirse aktif izlem hastalarında olduğu gibi daha önceden alınan biyopsi odaklarının kaydedilmesini sağlamaktadır (38). FDA onayı almış beş farklı firmanın MR-USG füzyon görüntüleme sağlayan cihazı mevcuttur. Bir çalışmada MR-USG füzyon görüntüleme eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin sistemik prostat biyopsisine göre prostat kanserini 3 kat daha fazla oranla tespit ettiğini belirtmişlerdir (35). Ayrıca füzyon biyopsilerin daha önceki biyopsileri negatif ve PSA artışı tespit edilen hastalarda prostat kanseri tespitini arttırdığı belirtilmiştir (39).

Sonuç

Aktif izleme takip edilen prostat kanserli hastalarda izlem veya tedavi kararını etkileyen bir çok faktör mevcuttur. Hastalığın doğru olarak evrelendirilmesi gereksiz tedaviyi önlemektedir. Ancak hala standart bir tanı yöntemi mevcut değildir. Bazı tümör belirteçleri ve multiparametrik MR'daki gelişmeler hastalığın daha doğru evrelendirilebilmesini sağlayabilir. Böylece özenle seçilmiş hastalarda aktif izlem ile gereksiz tedaviye bağlı morbidite ve mortalitede azalma sağlanabileceği düşünülmektedir.

Konsept: Ender Özden

Dizayn: Ender Özden

Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Necmettin Mercimek

Analiz veya Yorumlama: Mehmet Necmettin Mercimek

Literatür Arama: Mehmet Necmettin Mercimek

Yazarlar: Ender Özden, Mehmet Necmettin Mercimek

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
2. Guichard G, Larre S, Gallina A, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol* 2007;52:430-435.
3. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003;169:125-129.
4. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010;58:851-864.
5. Wallace TJ, Torre T, Grob M, et al. Current approaches, challenges and future directions for monitoring treatment response in prostate cancer. *J Cancer* 2014;5:3-24.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
7. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:291-303.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213.
9. Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol* 2010;28:2810-2816.
10. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010;105:1231-1236.
11. Sandler K, Patel M, Lynne C, et al. Multiparametric-MRI and Targeted Biopsies in the Management of Prostate Cancer Patients on Active Surveillance. *Front Oncol* 2015;5:4.
12. Ploussard G, Durand X, Xylinas E, et al. Prostate cancer antigen 3 score accurately predicts tumour volume and might help in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur Urol* 2011;59:422-429.
13. Tosoian JJ, Loeb S, Kettermann A, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. *J Urol* 2010;183:534-538.
14. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res* 2013;19:2442-2450.
15. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1131-1136.
16. Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:7316-7321.
17. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54:1297-1305.
18. Khan MA, Carter HB, Epstein JI, et al. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol* 2003;170:2274-2278.
19. Bittner N, Merrick GS, Bennett A, et al. Diagnostic Performance of Initial Transperineal Template-guided Mapping Biopsy of the Prostate Gland. *Am J Clin Oncol* 2015;38:300-303.
20. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005;96:999-1004.
21. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. *Int J Urol* 2015;22:146-151.
22. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:323-328.
23. Lim HK, Kim JK, Kim KA, et al. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection--a multireader study. *Radiology* 2009;250:145-151.

24. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Curve-type Analysis: Is It Helpful in the Differentiation of Prostate Cancer from Healthy Peripheral Zone? *Radiology* 2015;140847.
25. Gaziev G, Wadhwa K, Barrett T, et al. Defining the Learning Curve for multi-parametric MRI of the prostate using MRI-TRUS fusion guided transperineal prostate biopsies as a validation tool. *BJU Int* 2014.
26. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
27. Lee DH, Koo KC, Lee SH, et al. Tumor lesion diameter on diffusion weighted magnetic resonance imaging could help predict insignificant prostate cancer in patients eligible for active surveillance: preliminary analysis. *J Urol* 2013;190:1213-1217.
28. Turkbey B, Mani H, Aras O, et al. Prostate cancer: can multiparametric MR imaging help identify patients who are candidates for active surveillance? *Radiology* 2013;268:144-152.
29. Vargas HA, Akin O, Afaq A, et al. Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1732-1738.
30. Somford DM, Hoeks CM, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging at inclusion in an active surveillance protocol for low-risk prostate cancer. *Invest Radiol* 2013;48:152-157.
31. Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, et al. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2010;256:176-183.
32. Vasarainen H, Lahdensuo K, Savolainen R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer patients on active surveillance one year after diagnosis and before repeat biopsy. *Scand J Urol* 2013;47:456-461.
33. Hwang SI, Lee HJ. The future perspectives in transrectal prostate ultrasound guided biopsy. *Prostate Int* 2014;2:153-160.
34. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol* 2011;59:477-494.
35. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol* 2013;189:86-91.
36. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62:902-909.
37. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology* 2013;268:461-469.
38. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;186:1281-1285.
39. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65:809-815.