

PROSTATİK İNTRAEPİTELİYAL NEOPLAZİ: KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION

ÖNDER, A.U., ARAR, O., ÇİTÇİ, A., YAYCIOĞLU, Ö., YALÇIN, V., SOLOK, V.

ÖZET

Transrektal ultrason eşliğinde prostat iğne biyopsisi uygulanan 374 olgunun histopatolojik sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. PIN patolojik tanısı alan hastaların yaş, tuşe bulguları, serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri diğer histopatolojik gruplarla karşılaştırılmıştır.

İğne biyopsilerinde kanser saptadığımız 102 olgunun 51'ine yüksek grade (YG) PIN, 15'ine ise düşük grade (DG) PIN lezyonları eşlik etmiştir. Kanser bulgusu saptanmayan 272 benign prostat hiperplazi'li (BPH) olgunun 156'sında PIN bulgularına rastlanmış ve bu olgular izole PIN olarak değerlendirilmiştir. İzole PIN lezyonlarının 31'ine yüksek grade (YG), 125'ine de düşük grade (DG) PIN tanısı konmuştur. Biyopsi uygulamalarının histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde, hasta yaşı kanser veya prekürsör lezyonların ayırımında anlamlı olarak rol oynamamaktadır. PIN bulgularına göre karşılaştırıldığında kanser grubunu oluşturan alt gruplarda olduğu gibi benign grubu oluşturan alt gruplarda da serum PSA değerleri ve tuşe bulguları açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı.

İzole YG PIN bulgularına sahip olgularda erken biyopsi tekrarını, izole düşük grade'li PIN bulgularına sahip olgularda da hastalarının periyodik rektal muayene ve PSA değerleriyle takip edilmesini, klinik değişikliklerin varlığında biyopsi tekrarı için değerlendirilmesini tavsiye ediyoruz.

ABSTRACT

Histopathologic results of 374 cases who underwent transrectal ultrasound guided prostatic needle biopsy were evaluated retrospectively. Patients with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) findings on pathologic examination were compared with the other histopathologic groups according to their age, digital rectal examination (DRE) and serum PSA levels.

Among the 102 cases in whom cancer was detected on biopsies, 51 and 15 of them were found to have high grade (HG) and low grade (LG) PIN, respectively. Among the 272 patients with a diagnosis of benign prostate hiperplasia without concurrent carcinoma, PIN findings were detected in 156 of them which were interpreted as isolated PIN lesions. Of these isolated PIN lesions 31 were diagnosed as HG and 125 as LG PIN. Patient's age did not play a role in differentiating between cancer and precursor lesions with regard to histopathologic results of biopsy. When the subgroups of both the cancer and benign groups were compared with regard to PIN findings, no statistically significant difference was found between the groups according to PSA levels and DRE findings.

In conclusion, we suggest that while rebiopsy needs to be performed on patients with isolated HG PIN findings, patients with LG PIN findings must be followed with periodic PSA analysis and DRE, and rebiopsy may be postponed until deterioration in these parameters is observed.

ANAHTAR KELİMELEER: Biyopsi, prostat neoplazisi, adenokarsinom, prostat

KEY WORDS: Biopsy, prostate neoplasm, adenocarcinoma, prostate

Dergiye geliş tarihi: 29.03.1998

Yayına kabul tarihi:09.06.1998

GİRİŞ

Prostatik intraepitelyal neoplazinin (PIN) özellikle prostat periferik zondaki duktus ve asinilerden kaynaklanan adenokarsinom prekürsörü olduğu düşünülür.¹ McNeal ve Bostwick,² 1986'da ilk tanımlandıklarında 3 kategoriye ayrılan PIN (PIN I, II ve III) sonraki deneyimlerle yüksek grade (High-grade PIN; PIN II-III) ve düşük grade (Low-grade PIN; PIN I) olmak üzere 2 kategoride değerlendirilmiştir.³ Selüler proliferasyon markerleri kullanılarak yapılan çalışmalar YG PIN'in, prostat adenokarsinomun hücre yapısının ve anti-jenik karakteristiklerinin çoğuna sahip olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler YG PIN'in prostat kanseri prekürsörü olduğunu vurgulamaktadır.⁴

Günümüze kadar yapılan çalışmalar PIN lezyonlarının regrese olacağı veya progresyon göstereceği ya da stabil kalıp kalamayacağını göstermemiş olmasına rağmen pek çok araştırmacı, eğer bu lezyonlar izleme alınmazsa progresyon göstereceğine inanmaktadır.⁵

Bu çalışma, prostat kanserinin erken tanısı amacıyla değerlendirme kapsamına alınan, PSA ve/veya parmakla rektal muayene (PRM) sonucu transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde sistematik periferik zon biyopsileri yapılan hastaların klinik ve histopatolojik kayıtlarının retrospektif olarak incelemesini içermektedir. Biyopsi öncesi elde edilen klinik veriler, hastaların tüm histopatolojik sonuçları göz önünde bulundurularak incelenmiş ve klinik verilerin histopatolojik sonuçlar üzerindeki belirleyicilik önemi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde Haziran 1994 - Kasım 1995 tarihleri arasında prostat kanseri (PCa) şüphesiyle TRUS eşliğinde sistematik prostat biyopsisi uygulanan 374 hastanın biyopsi materyallerinin histopatolojik bulguları retrospektif olarak incelendi. Grubumuz tarama amacıyla değil, daha çok alt üriner sistem semptomları ile başvuran ürolojik yakınması olan ve PCa şüphesi nedeniyle biyopsi uygulanan hastalardan oluşmaktadır. Ortalama hasta yaşı 68.2 (46-88 yıl) idi. Uygulanan ortalama tru-cut iğne biyopsisi sayısı 7.2 olarak belirlendi. Histopatolojik bulguların kesinleştirilmesi için, örnekler tek bir patolog tarafından değerlendirilerek sonuçlandırılmıştır. Prostat kanseri, yük-

sek grade PIN, düşük grade PIN ve benign prostat hiperplazisi patolojik sonuçları; yaş, PRM bulguları, ortalama serum PSA değerleri ve prostat kanserli hastaların biyopsi Gleason grade ve skor değerleriyle karşılaştırıldı.

Hastaların PSA değerleri PRM, TRUS veya biyopsi uygulamasından önce belirlenmiştir. Serum PSA seviyeleri ölçülürken monoklonal Hybritech Tandem-R (Normal değerler: 0-4ng/ml) metodu kullanılmıştır.

PIN tanısında ve sınıflandırılmasında (düşük grade ve yüksek grade) McNeal ve Bostwick'in açıklamalarından faydalanılmıştır.⁶⁻⁸ Tüm biyopsi örnekleri %10 formalin solüsyonu ile tesbit edilmiş ve prostat kanseri tanısında Gleason grade ve skor sistemi kullanılmıştır.⁹ Tüm biyopsiler, transrektal ultrasonografi eşliğinde, sistematik periferik zon tru-cut (18G) iğne biyopsileri şeklinde, otomatik biyopsi tabancası kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Biyopsi öncesi hasta sol lateral dekübitüs pozisyonunda iken aksiyal ve sagittal planlarda TRUS incelemesi yapılmış, ancak TRUS bulguları değerlendirme kapsamına alınmamıştır. Transrektal ultrasonografik görüntüleme sırasında, multiplaner 7.5 MHz. prob kullanılmıştır.

Patolojik tanılarında izole DG PIN saptanan olgular PRM ve PSA ile izlenmiş ve gereğinde bu olgulara tekrar biyopsi önerilmiş ve yapılmıştır. İzole YG PIN tanısı alan olgulara ise yeniden PSA ölçümü ve PRM yapmaksızın tekrar biyopsi önerilmiştir.

Klinik ve histopatolojik sonuçlar karşılaştırılırken, istatistiksel değerlendirmeler SPSS bilgisayar programı eşliğinde, chi-square, Levene's test, one way/Tukey HSD test, Kruskal-Wallis-1-Way Anova değişkenler analizi metodları ile yapılmıştır.

BULGULAR

Belirtilen tarihler arasında sistematik periferik zon prostat biyopsisi uygulanan 374 olgunun histopatolojik sonuçları incelendiğinde, 102 (%27.2) hastada PCa, 272 (%72.8) hastada ise BPH saptanmıştır. PCa'lı 66 hastada kanser lezyonlarına PIN bulguları da eşlik etmiştir (%64.7, 66/102). Bu hastaların 51'inde (%50) YG, 15'inde (%15) ise DG PIN bulunmuştur. PCa'lı 13 (%12.7) olguda karsinom bulgularına BPH odakları eşlik ederken, bu hastalarda PIN bulgularına rastlanmamış-

Tablo I. 374 Hastanın biyopsi sonuçlarının histopatolojik sınıflandırılması.

	P Ca				BPH			Toplam
	PCa	PCa+BPH	PCa+PIN (YG)	PCa+PIN (DG)	BPH+PIN (YG)	BPH+PIN (DG)	BPH	
Olgu Sayısı	23	13	51	15	31	125	116	374
Toplam		102				272		374

tır. Yine, PCa'lı olguların 23'ünde (%22.5) histopatolojik inceleme sadece karsinom bulguları göstermiştir (Tablo 1).

Histopatolojik tanıda kanser saptanmayan 272 olgunun 156'sında (%57.4) BPH ile birlikte PIN bulgularına rastlanmış ve bu olgular izole PIN (kansere birlikte olmayan) olarak değerlendirilmiştir. İzole PIN bulguları bu 156 olgunun 31'inde (%19.9) yüksek grade'li, 125'inde (%80.1) düşük grade'li olarak belirlenmiştir. Hastaların 116'sında ise biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesinde ne kanser ne de PIN bulgularına rastlanmamıştır (Tablo 1).

İzole DG PIN nedeniyle tekrar biyopsi uygulanan 8 olgunun 2'sinde kanser bulgusuna rastlanırken izole YG PIN nedeniyle tekrar biyopsi yapılan 10 olgunun sadece birinde patolojik inceleme kanser tanısını göstermiştir.

PCa, PCa+BPH, PCa+YG PIN ve PCa+DG PIN histopatolojik tanısı alanların ortalama PSA ve yaşları, PRM bulguları ve Gleason grade, Gleason skorları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kanser tanısı konmayan 272 olgunun ortalama yaş ve PSA değerleri ile PRM bulguları ve yüzdeleri Tablo 3'de gösterilmiştir. İzole PIN olarak değerlendirilen olguların (156 hasta) ortalama PSA değeri 16.4 ng/ml olarak saptanmıştır. BPH ve izole PIN gruplarının PSA değerleri arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo II. 374 Hastanın biyopsi sonuçlarının histopatolojik sınıflandırılması.

n:102	PCa	PCa+BPH	PCa+YG PIN	PCa+DG PIN
Olgu Sayısı	n:23	n:13	n:51	n:15
Ort. Yaş (Yıl)	68.4(46-86)	70.1(53-86)	69.7(53-87)	70.3(59-86)
Ort. PSA ng/ml	213.5±499.3 (1.7-2000)	301.4±795.4 (4.9-2850)	141.3±354.3 (0.72-2200)	32.7±43.7 (4.9-150)
PRM(%) (-)	8.6	0	9.8	20
(+)	91.4	100	90.2	80
Ort. Gl.Gr.±SD	3.6+0.65(*)	2.8+0.8	2.8+0.6	2.4+1
Ort.Gl.Sk.±SD	7.1+0.9(*)	5.6+1.2	5.6+1.2	5.0+1.6

(*) PCa+YG PIN ve PCa+DG PIN grupları ile fark istatistiksel olarak anlamlı (one way, değişkenler analizi, Tukey-HSD test, güvenilirlik aralığı<0.050), SD= Standart sapma.

PIN, tüm grupta, %59.4 (222/374) oranında bulunmuştur. Bunlar arasında YG PIN saptanan toplam 82 olgunun 51'inde (%62-51/82) YG PIN kansere eşlik eden lezyon, %38'inde ise izole YG PIN olarak saptanmıştır. DG PIN saptanan 140 olgunun ise 15'inde (%11-15/140) DG PIN kanser lezyonlarına eşlik etmiş, %89 oranında ise izole DG PIN olarak belirlenmiştir. PIN saptanan olgularda PIN grade'ine göre PCa ve BPH sıklığı Tablo 4'te verilmiştir.

Histopatolojik olarak 7 grupta incelenen olguların yaşları gözönüne alındığında grupların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (one way, değişkenler analizi, Tukey-HSD test, güvenilirlik aralığı <0.050).

PSA değerleri karşılaştırıldığında, prostat kanseri saptanan olgularda gruplar arasında istatistiksel öneme varan anlamlı fark bulunmadı. Aynı şekilde BPH saptanan hastalarda da yine gruplar arasındaki ortalama farklar istatistiksel anlamlıya ulaşmadı. PSA, izole YG PIN ve DG PIN ayırımında belirleyici olmamıştır.

PRM bulguları yönünden prostat kanseri saptanan olgularda (PCa, PCa+BPH, PCa+YG PIN, PCa+DG PIN) gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamazken, bu gruptaki hastalarla kanser saptanmayan (BPH+YG PIN, BPH+DG PIN ve BPH) grubu oluşturan BPH hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yine

BPH, BPH+YG PIN ve BPH+DG PIN arasında PRM yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PRM, kanser tanısında belirleyici değer taşıırken, eşlik eden lezyonların ayırıcı tanısında belirleyici rol oluşturmamıştır (one way Anova, Tukeys B değişkenler analizi) (Tablo 2).

Histopatolojik sonuçlar göz önünde bulundurulduğun-

Tablo III. 272 BPH olgusunun klinik ve histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması.

N:272	BPH+PIN (YG)	BPH+PIN (DG)	BPH
Olgu Sayısı	n:31	n:125	n:116
Ort. Yaş (yıl)	69.4 (57-83)	67.8 (50-87)	67.4 (50-88)
Ort. PSA ng/ml	16.3 + 12.0 (0.7-51.5)	15.5 + 13.1 (0.5-69.7)	15.5+12.1 (0.4-75.2)
PRM(%) (-)	32.2	33.3	35.3
(+)	67.8	66.7	64.6

Tablo IV. PIN grade'ine göre PCa ve BPH sayı ve yüzdeleri

	Olgu sayısı	PCa	BPH
YG PIN	82	51 (%62.2)	31(%37.8)
DG PIN	140	15(%10.7)	125(%89.3)

da, PRM ve PSA ölçümlerinin prostat kanserinde belirleyici olma açısından önem taşıdığı, fakat yaşı gruplar arasında fark oluşturmadığı değerlendirilmiştir.

İzole PIN grubunu oluşturan 156 hasta incelendiğinde (31 YG PIN ve 125 DG PIN) her iki grupta da hasta yaşı, PSA ve PRM istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Biyopsilerde kanser saptanan olguların oluşturduğu alt gruplar, Gleason grade ve skor açısından karşılaştırıldığında, PCa (izole) grubu ile PCA+YG PIN ve PCA+DG PIN grupları arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmıştır (one way Anova, Kruskal-Wallis değişkenler analizi). Bunun yanında, PCA+YG PIN grubunun ortalama Gleason grade ve skoru, PCA+DG PIN grubunun değerleriyle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda prostat kanseri tanısı koymak amacıyla TRUS eşliğinde sistematik prostat biyopsisi uygulanan 374 hastalık grupta, klinik ve histopatolojik sonuçlar karşılaştırılmıştır. Histopatolojik olarak PCa saptanan olgularla, BPH (PIN ile birlikte ya da PIN'siz) tanısı alan olgular PSA ve PRM yönünden değerlendirildiğinde sonuçlar istatistiksel anlamda farklı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.000$). Benign grubu oluşturan BPH, BPH+YG PIN ve BPH+DG PIN gruplarında hastaların PSA değerleri %79.3 oranında 20 ng/ml nin altında bulunmuş ve bu gruplar arasında PSA ve PRM istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Yine bu iki parametre

yönünden karsinom saptanan olguların oluşturduğu gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Literatürde, PSA yükselmelerinden PIN'in sorumlu tutulmadığına ait çalışmalar olduğu gibi, PIN'in bazal hücre tabakasındaki bozulmalara neden olduğunu ve PIN'in PSA yükselmelerinden sorumlu tutulabileceğini gösteren histopatolojik çalışmalar da vardır.^{10,11,12,13}

Ellis ve ark prostat kanserinin tanısında PSA, PRM ve TRUS'u kullanarak yaptıkları çalışmada, PSA'nın tanıdaki üstünlüğünü vurgulamışlardır. Aynı çalışmada prostat kanseri saptanma oranı %25.3 olarak verilmektedir.¹⁴ PRM ve PSA ölçümlerinin, prostat kanserinin tanısında değer taşıdığını belirttiğimiz 374 hastalık biyopsi grubumuzda, prostat kanseri saptanma oranı %27.2'dir.

Günümüzde, prostat kanserinin yıllık rastlanma oranı düzenli olarak artmaktadır. Klinik çalışmalar, kansere prekürsör lezyonların yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıktığını göstermektedir. PIN grade'i ile bazal hücre tabakasında saptanan bozulmaların birbirleriyle güçlü bir korelasyonda olduğu belirtilmektedir. Bazal hücre tabakasında saptanan bu bozulmaların, DG PIN ile birlikte %0.7, YG PIN ile birlikte ise %56 oranında olduğu bildirilmiştir.⁷ McNeal ve Bostwick 100'ü prostat kanserli, 100'ü benign 200 hastayı karşılaştıran çalışmalarında, PIN oranını kanserli olgularda %82, BPH'lı olgularda ise %43 olarak bildirmişlerdir.⁸

Bizim çalışmamızda kanserli 102 hastada %64.7, BPH saptanan 272 hastada ise %57 oranında PIN odakları saptadık.

İzole YG PIN'li olguların tekrar biyopsilerinde %33-100 oranında prostat kanseri saptayan bazı otörler, PIN grade'inin kanser oluşumunda önemli bir prediktif faktör olduğunu göstermişlerdir.¹⁵ Keetch ve ark. DG PIN'li olguların tekrar biyopsilerinde saptanan kanser oranının, PSA yükselmesi nedeniyle uygulanan tekrar biyopsilerinde elde edilen oranla benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir.¹⁶ Çalışmamızda biyopsilerinde DG PIN saptanan olgular peryodik olarak PRM ve PSA ölçümleri ile izlenmiş ve olguların 8'ine tekrar biyopsi uygulanmıştır. Bu olguların 2'sine patolojik inceleme sonucu prostat kanseri tanısı konmuştur. YG PIN tanısı alan hastaların tümüne tekrar biyopsi önerilmiş fakat 31 olgudan sadece 10'una tekrar biyopsi yapılabilmektedir. Bu durumda

PIN tanısı ile tekrar biyopsi uygulanan olgularda kanser yakalama oranı %25 saptanırken bu oranı YG PIN için %10 olarak saptadık. YG PIN için saptanan bu oranın literatür ile uyumlu olmamasının nedenini tekrar biyopsi sayımızın çok düşük olmasına bağlıyoruz. Tekrar biyopsi sayımızın düşük olmasının nedeni de invazif bir girişim olan TRUS eşliğinde biyopsi deneyimi yaşayan hastaların tekrar böyle bir uygulamayı kabul etmemeleridir.

PIN grade'i ile PIN'in eşlik ettiği prostat kanseri sıklığını karşılaştıran çalışmalarda, DG PIN saptanan olguların %21'inin, YG PIN saptanan olgularının ise %54'ünün kansere eşlik ettiği bildirilmiştir.¹⁷ Biz de aynı değerleri %10.7 ve %62.2 olarak belirledik.

PSA ve PIN üzerine yapılan pek çok çalışma PIN'li hastaların ortalama PSA değerlerinin BPH ile PCa arasında olduğunu, PIN hastalarıyla BPH hastaları arasında anlamlı fark olmadığını bildirmiştir.^{13,18,19,20} Biz de çalışmamızda izole PIN olgularının ortalama PSA değerlerini BPH'lı hastalardan daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

PIN ve eşlik ettiği prostat kanserinin Gleason grade ve skorunu karşılaştıran çalışmalar biyopsi-de saptanan izole PIN lezyonlarının klinik öneminin artacağı kanısını doğurmaktadır. de la Torre ve ark., total prostatektomi örneklerinde yaptıkları bir çalışmada, PIN'in yerleşimini, dağılımını, PIN grade'i ve prostat kanserinin Gleason grade'i ve skoru ilişkisini hem histopatolojik hem de DNA ploidy çalışmasıyla değerlendirmişlerdir. PIN ve kanser grade'inin birbirine uygunluk gösterdiğini, PIN grade'inin artmasıyla tümör volümünde de artış olduğunu, kanser volümüyle PIN volümü arasında ters orantı olduğunu saptamışlardır.²¹ Değerlendirdiğimiz hasta grubunda, biyopsi örneklerinde sadece PCa (PIN ve BPH'sız) bulguları saptanan 23 hastanın ortalama Gleason grade'i ve skor değerleri PCa+YG PIN ve PCa+DG PIN lezyonlarındaki Gleason grade ve skor değerlerinden yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (her iki karşılaştırma için $p=0.000$). PCa+YG PIN ve PCa+DG PIN grupları Gleason grade açısından karşılaştırıldığında PCa+YG PIN grubunda Gleason grade ve skor daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). Prostat kanserine ait biyopsi

ve radikal prostatektomi örneklerini içeren daha büyük gruplarda yapılan çalışmalar, eşlik eden PIN'in prostat kanserinin grade'i ile ilişkisini ve biyolojik davranışı üzerine olan etkilerini daha iyi açıklayacağını düşünüyoruz.

Günümüzde, lokalize prostat kanserine uygulanan tedavi seçiminde ve hastaların yaşam beklentisinde, tümörün histopatolojik grade ve skorlanması önem taşımaktadır.^{22,23} DG PIN'e düşük grade ve skorlu kanserin eşlik edeceği düşünülürse, izole DG PIN hastalarının klinik izlemi halen tartışma konusu olmaya devam edecektir. Androgen deprivasyonuna yönelik çalışmalar, PIN ve diğer displastik gelişmelerin hormona bağımlı olduğunu göstermiştir.^{24,25} Antiandrojen tedavisinin PIN üzerine etkileri daha iyi açıklanırsa, izole PIN olgularına uygulanacak profilaktik veya koruyucu tedavinin nasıl veya hangi kemoterapötik ilaçla olması gerektiği daha iyi açıklanacaktır.²⁶

SONUÇ

Hasta yaşı, PSA ve PRM, BPH olgularında olduğu gibi PCa olgularında da eşlik eden YG veya DG PIN varlığını saptamada belirleyici faktörler olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yüksek grade'li PIN prostat kanserine daha yüksek oranda eşlik etmektedir. DG PIN ise prostat kanserine eşlik edebilmekle birlikte daha sık BPH ile birlikte saptanmaktadır. Bu nedenle izole YG PIN bulgularına sahip olgularda erken biyopsi tekrarını, izole DG PIN bulgularına sahip olgularda da hastalarının periyodik PRM ve PSA değerleriyle takip edilmesini, klinik değişikliklerin varlığında biyopsi tekrarı için değerlendirilmesini tavsiye ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Montironi, R., Schulman, C.C.: Precursors of prostatic cancer: Progression, regression and chemoprevention. *Eur Urol.* 30: 133, 1996
2. Mc Neal, J. E. and Bostwick, D. G.: Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum. Pathol.*, 17:64, 1986.
3. Epstein, J.I., Grignon, D.J., Humphrey, P.A., McNeal, J.E., Sesterhenn, I.A., Troncoso, P. and Wheeler, T.M.: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Sur Pathol.* 19: 873-886, 1995.
4. Wiley, E.L., Davidson, P., McIntire, D.D., and Sgalowsky, A.I.: Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimen is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology.* 49: 5, 692, 1997.

5. Bostwick, D.G.: Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur Urol.* 30: 145, 1996
6. Bostwick, D.G.: Natural History of Early Prostate Cancer. ICI, Proceedings of a Paris Meeting, 1995.
7. Bostwick, D.G., Brawer, M.K.: Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer*, 59:788, 1987.
8. Mc Neal, J. E. and Bostwick, D. G.: Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum. Pathol.*, 17:64, 1986.
9. Epstein, J.I.: Pathological considerations for the practicing urologist. In: Wein, A.J., Malkowicz, S.B.: *Cancer of the Prostate, Current Practice, Future Directions*. Philadelphia, CoMed Communications, 1989, pp 15-31.
10. Brawer, M.K.: Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate specific antigen. *Urology*, 34(suppl):62, 1989.
11. Ronnett, B.M., Carmichael, M.J., Carter, H.B. and Epstein, J.I.: Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol.*, 150:386; 1993
12. Bigler, S.A., Deering, R.E., Brawer, M.K.: Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. *Hum Pathol.*, 24:220, 1993.
13. Weinstein, M.H., Epstein, J.I.: Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum Pathol.*, 24:624, 1993.
14. Ellis, W.J., Chetner, M.P., Preston, S.D. and Brawer, M.K.: Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol.*, 152:1520, 1994.
15. Zlotta, A.R., Raviv, G., Schulman, C.C.: Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol.* 30: 249, 1996.
16. Keetch, D.W., Humprey, P., Stahl, D., Smith, D.S., Catalona, W.J.: Morphometric analysis clinical follow-up of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J Urol.* 154: 347, 1995.
17. Troncoso, P., Babaian, R.J., Ro, J.Y., Grignon, D.J., von Eschenbach, A.C. and Ayala, A.G.: Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. *Urology*, 34:52, 1989.
18. Bostwick, D.G., Qian, J., Frankel, K.: The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J. Urol.*, 154: 1791, 1995.
19. Brawer, M.K., Rennels, M.A., Nagle, R.B., Schiffman, R.A. and Gaines, A.J.: Serum prostate specific-antigen and prostate pathology in man having simple prostatectomy. *Amer J Clin Path.*, 92:760, 1989.
20. Batislam, E., Ark, A.İ., Karakoç, A., Özer, E., Üstün, H., Uygur, M.C., Germiyanoglu, C., Erol, D.: Benign prostat hiperplazisine eşlik eden prostatik intraepitelial neoplazinin, yaş, prostat spesifik antijen, prostat spesifik antijen dansitesi ve prostat ile ilişkisi. *Üroloji Bülteni*. 8: 15-18, 1997.
21. de la Torre, M., Haggman, M., Brandstedt, S. and Busch, C.: Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma in Total Prostatectomy Specimens: Distribution, Volumes and DNA Ploidy. *Brit J Urol.*, 72:207, 1993
22. Partin, A.W., Yoo, J., Carter, H.B., Pearson, J.D., Chan, D.W., Epstein, J.I., Walsh, P.C.: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.*, 150:110, 1993.
23. Partin, A.W., Kattan, M.W., Subong, E.N.P., Walsh, P.C., Wojno, K.J., Oesterling, J.E., Scardino, P.T., Pearson, J.D.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA.*, 18:1445, 1997.
24. Ferguson, J., Zincke, H., Ellison, E., Bergstrahl, E., Bostwick, D.G.: Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy. *Urology*, 44:91, 1994.
25. Montironi, R., Magi-Galluzzi, C., Muzzonigro, G., Prette, E., Polito, M., Fabris, G.: Effects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol.*, 47:906, 1994.
26. Nelson, P.S., Gleason, T.P., Brawer, M.K.: Chemoprevention for prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol.*, 30:269, 1996.