



# Prostat Biyopsi 2014: TRUS, MRG/TRUS Füzyon? Transrektal? Transperineal?

## Prostate Biopsy 2014: TRUS, MRI/TRUS Fusion? Transrectal? Transperineal?

Dr. Kaan Çömez, Dr. Ozan Bozkurt, Dr. Mehmet Uğur Mungan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Prostat kanseri şüphesi olan hastalarda tanı aracı olarak bugün için en sık kullanılan yöntem transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan sistemik prostat biyopsisidir (TRUS-BX). Tanı koymada zorluk yaşanan olgular ve yalancı negatiflik gibi nedenler gelişen teknoloji ile birlikte alternatif tanı yöntemlerini beraberinde getirmiştir. Bu derlemede Transrektal Ultrasonografi (TRUS) teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte transperineal prostat biyopsisi ve multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme kılavuzluğunda transrektal prostat (MRG/TRUS füzyon) biyopsileri gözden geçirilecektir. Günümüzde prostat kanseri şüphesi olan olgularda ilk biyopsi için uygulanan standart yöntem uzak lateral ve apeks bölgelerini içine alacak şekilde TRUS eşliğinde sistemik 12 kor biyopsidir. Transperineal prostat ve MRG/TRUS füzyon biyopsiler kanser yakalama oranı açısından benzer sonuçlara sahip olmakla birlikte öğrenme eğrisi ve uygulamadaki zorluklar, daha fazla ekipman ihtiyacı ve maliyet nedeniyle ilk biyopside tercih edilmemektedir. Bununla beraber özellikle prostatın anterior ve apeks bölgelerinden daha iyi örnekleme sağlanması nedeniyle kanser şüphesi devam eden ve tekrar biyopsi planlanan hastalarda transperineal prostat biyopsisi faydalı olabilir. MRG/TRUS füzyon daha az kor sayısı, daha yüksek oranda klinik önemli kanser saptama ve daha az oranda klinik önemsiz kanser tanısı koyma saptama oranları ile standart biyopsilere göre önemli avantaj sağlamaktadır. Bugün için prostat kanseri şüphesi olan hastalarda tanı için ilk biyopside seçilecek yöntem TRUS eşliğinde 12 kor sistemik prostat biyopsisidir. Transperineal biyopsi veya MRG/TRUS füzyon eşliğinde prostat biyopsileri merkezlerin deneyimine göre tekrar biyopsi planlanan kanser şüphesi devam eden olgularda faydalı olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyopsi, prostat kanseri, transrektal, transperineal, MRG/TRUS füzyon

### Summary

Today, transrectal ultrasonography guided systematic prostate biopsy (TRUS-BX) is the most preferred diagnostic method for patients with suspicion of prostate cancer. Difficulties in diagnosis and false negative results bring about alternative diagnostic methods with recent technological developments. Technological developments in transrectal ultrasonography (TRUS) together with transperineal prostate biopsy and multiparametric magnetic resonance imaging guided prostate biopsy (MRI/TRUS fusion) will be revised in this review. Initial biopsy method for cases with a suspicion of prostate cancer consist of TRUS guided 12-core systematic prostate biopsy strategy involving far-lateral and apical samples. Transperineal prostate biopsy and MRI/TRUS fusion prostate biopsy demonstrates similar results in terms of cancer detection rates; however both techniques are not preferred as initial biopsy method due to practical considerations, learning curves, need for more equipment and expense. Transperineal prostate biopsy may be useful for whom suspicion of prostate cancer can not be excluded and repeat biopsy is planned because it may aid in better sampling of the anterior and apical regions of the prostate. MRI/TRUS fusion provides important advantages over standard biopsies by sampling fewer cores and with better detection of clinically significant cancer and less detection rates for clinically insignificant cancer. TRUS guided 12-core systematic prostate biopsy is the method of choice for the initial biopsy of patients with suspicion of prostate cancer. Considering the experience of the centers, both transperineal and MRI/TRUS fusion prostate biopsies may be useful for whom prostate cancer can not be excluded and repeat biopsy is planned.

**Key Words:** Biopsy, prostate cancer, transrectal, transperineal, MRI/TRUS fusion

## Giriş

Prostat kanseri dünyada ikinci en sık, Avrupa ve Amerika'da en sık tanı alan kanserdir (1). Prostat kanserinin tarama, tespit ve teşhisi, serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyelerine, Parmakla Rektal Muayene'ye (PRM) ve Transrektal Ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda alınan sistematik biyopsilere dayanır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) güncel kılavuzunda PRM'de ele gelen sert kitle veya asimetri gibi şekilsel anomaliler varlığında ve normalden yüksek PSA saptanması durumunda tanısal amaçlı prostat biyopsisi önerilmektedir. Yüksek saptanan ilk PSA değeri biyopsi kararı aldırılmamalıdır. Birkaç hafta sonra ejakülasyon olmadan, üretral kataterizasyon, sistoskopi, transüretral rezeksiyon gibi girişimler yapılmaksızın ve idrar yolu enfeksiyonu olmadığı kanıtlandıktan sonra aynı şartlarda PSA ölçümünün tekrar edilmesi önerilmektedir (2).

Prostat biyopsisi ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda parmak eşliğinde transperineal yolla yapılırken daha sonraları Astraldi tarafından tanımlanan şekilde transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır (3). 1989 yılında Hodge ve ark. tarafından transrektal ultrason eşliğinde altı odaktan (sektant biyopsi) sistematik olarak alınan biyopsilerin prostat kanseri tanısında tuşe bulgusu veren ve hipoekoik alanlardan alınan biyopsilerden üstünlüğünün gösterilmesi sonrasında sektant prostat biyopsi alınımını standart hale getirilmiştir (4). TRUS'da kanser odakları bazen hipoekoik olarak görülebilir ancak bazı tümörler izoekoik veya hiperekojen olabilir (5). Literatürde bu oran %11-35 arasında değişmektedir (6). 2004 yılında Onur ve ark. yaptığı bir çalışmada 3912 hastadan alınan 31,296 kor değerlendirilmiştir. Kor başına kanser tespit oranının hipoekoik alanlar için %9,3, izoekoik alanlar içinde %10,4 olduğunu tespit etmişlerdir (7). Çalışmalarda sektant biyopsi tekniği ile %15 ile %34'e varan oranlarda kanser tanısının atlandığı gösterilmiştir (8,9). Altmış sekiz çalışmanın dahil olduğu farklı sistematik genişletilmiş biyopsi şemalarının tanısal değerliliklerinin derlendiği bir metaanalizde sistematik olarak 12 kor alınan prostat biyopsilerinin, ilk biyopside sektant biyopsilere göre %31 oranında prostat kanserini tespit etmede daha avantajlı olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Aynı çalışmada 18-24 kor alınan biyopsilerde 12 kor alınan biyopsilere göre kanser saptanma oranında artış saptanmamıştır (10). Amerika Üroloji Derneği (AUA) güncel kılavuzunda da optimal ilk biyopsi şekli olarak TRUS eşliğinde uzak lateral bölgeleri ve apekside içine alacak şekilde 12 kor biyopsi önerilmektedir (11).

Yapılan çalışmalarda ilk biyopside prostatın periferik zonunun posterolateral, ventrolateral ve anterior apeks bölgesinin örneklemeye dahil edilmesiyle beraber prostat kanser yakalama oranında artış saptanmıştır. Apeks bölgesinin örneklenmesi yapılırken özellikle anterior apeks bölgesinin biyopsiye dahil edilmesi önerilmektedir. Biyopsilerde anterior apeks örneklemesinin kanser saptanma oranına %4-6 arasında katkıda bulunduğu saptanmıştır (12).

Kor sayısı artırıldığı zaman gündeme klinik önemsiz prostat kanser saptanma oranında artış olacağı endişesi gelmektedir. Haas ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı bir çalışmada 18 kor alınan genişletilmiş biyopsi serilerinde %22 oranında klinik olarak önemsiz prostat kanseri saptanmıştır (13). Meng ve ark. yaptığı geniş bir seride (n=4072) sektant biyopsilerle genişletilmiş biyopsi serileri karşılaştırılmıştır. Düşük riskli prostat kanseri

saptama oranında abartılı bir artış saptanmamışken genişletilmiş biyopsi serilerinden sonra alınacak kor sayısındaki artış ile orantılı olarak klinik önemsiz prostat kanseri oranında da artış saptanmıştır (14).

## Biyopsi Hazırlığı

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi kolay bir yöntemdir ama biyopsi öncesi hazırlık protokollerine uyulmadığı takdirde morbiditesi yüksek bir işlemdir. İşlem öncesi profilaktik olarak antibiyotik önerilmektedir. Hasta enfeksiyon için yüksek risk altındaysa tedavi süresinin uzatılması önerilmektedir. Barsak temizliği için farklı protokoller mevcuttur. Biyopsi öncesi semptom skoru yüksek olan olgularda üriner retansiyon ve yakınmaları azaltmaya yönelik alfa blokör tedavisi başlanabilir (15).

## Ağrı Kontrolü

Rektal ve prostatik anestezi birlikte uygulandığında ağrıyı sınırlar. İntrarektal lokal anestezi hem sürtünmeyi azaltır hem de mukozayı korumaya yardımcı olur. Periprostatik sinir bloğu TRUS biyopsi öncesi sıklıkla kullanılır. Optimal enjeksiyon şekli seminal vezikül ile prostat arasındaki açığa yapılmasıdır. Periprostatik sinir bloğu intrarektal lokal anesteziye oranla biyopsi sırasında hastanın daha az ağrı duymasına neden olur (16). Biyopsiye bağlı ağrıyı azaltmak için en uygun yöntemin intrarektal lidokain enjeksiyonu ile periprostatik sinir blokajı kombinasyonunun olduğu gösterilmiştir (15).

## Tekrar Biyopsi

Araştırmacılar tekrar biyopside kanser saptanma oranının, ilk biyopsi şemasına göre değişkenlik gösterdiğini belirtmişlerdir. Eğer ilk negatif biyopsi sektant olarak alınmışsa ikinci biyopside kanser bulma oranı %39 olarak saptanmışken ilk negatif biyopsi genişletilmiş biyopsi şeklinde alınmışsa kanser saptanma oranının %21-28 arasında değiştiği belirtilmiştir (17). EAU 2014 kılavuzunda tekrar biyopsi endikasyonları artan ve/veya inatçı PSA yüksekliği, şüpheli rektal muayene (%5-30), atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanması (%40), yoğun (çok odakta) prostatik intraepitelyal neoplazi varlığı (%20-30) olarak belirtilmektedir. İlk biyopside anterior apikal periferik zon örneklenmemiş olan olguların tekrarlayan biyopsilerinde bu bölgenin örneklenmesi ile hastalarda %36 oranında kanser saptanmıştır (18). Tekrar biyopsi ihtiyacının azalması ve prostat kanser tanısının atlanmaması için apeks ve uzak anterior apeksin mutlaka örneklenmesinin gerekliliği bildirilmiştir (19). Çalışmalarda bazı kanserlerin sadece lateral zondan kaynaklanması nedeniyle uzak lateral periferik zonunda mutlaka örneklenmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (20). Babaian ve ark. yaptığı bir çalışmada 11 kor biyopsi alınmış 85 hasta incelenmiştir. Bu hastalarda %34 oranında kanser saptanmıştır. Dokuz hastada kanser sektant olmayan bölgelerde tespit edilirken, 7 hastada uzak lateral bölgelerde 2 hastada transizyon zon bölgesinde saptanmıştır. Transizyonel zon örneklemesinin biyopsiye dahil edilmesinin düşük bir oranda kanser saptanmasına katkıda bulunacağı belirtilmiştir (%2,9) (21). İlk biyopside transizyonel zon örneklenen hastalarla örneklenmeyen hastalar arasında tekrar biyopsi sayıları arasında fark saptanmamıştır. Günümüzde ilk biyopside transizyonel zon örneklemesi önerilmezken tekrarlayan biyopsilerde alınması uygun görülür (22).

ASAP varlığında rebiyopsi endikasyonu vardır. ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli PIN (H-PIN) ve tanı konmamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır (23). İlk biyopside ASAP'ı olan olguların rebiyopsilerinde %55 oranında kanser tespit edilmiştir (24). Bu oran ASAP ve H-PIN'in birlikteliğinde %58'e çıkmaktadır (25). Yeterli örneklem alınmış hastalarda HPIN tek başına rebiyopsi endikasyonu değildir. Biyopside 4 ve daha fazla odakta H-PIN saptanma durumunda rebiyopside kanser görülme oranı %39'lardadır (26). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda multifokal 2 ve daha fazla odakta H-PIN saptanması durumunda 1 yıl içinde biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir. İlk negatif biyopsi sonrası ısrarcı PSA yüksekliği devam ediyorsa kaçırılmış gizli bir tümör varlığı akla gelmelidir. Eğer ilk biyopsi genişletilmiş olarak gerekli anatomik bölgelerden alınmış ve alınan korların uzunluk ve kalitesinden şüphe yoksa rebiyopsi genişletilmiş 21 kor biyopsi şeklinde, satürasyon biyopsi ya da tespit oranını arttırmak için görüntüleme eşliğinde alınmalıdır (20).

Günümüzde sistematik bir şekilde kor sayısını artırarak (20'den fazla) alınan biyopsiler satürasyon biyopsisi fikrini oluşturmuştur. Jones ve ark. ilk biyopsisinde 10 kor ve 24 kor alınan hasta gruplarını karşılaştırmıştır. İki grup arasında kanser saptanma oranında fark saptanmamıştır. Literatürde ilk biyopsi şeklinin satürasyon biyopsisi olmaması yönünde çeşitli çalışmalar mevcuttur (27). Transrektal ve transperineal olarak gerçekleştirilen satürasyon biyopsilerinde kanser saptama oranları benzer bulunmuştur (28).

## TRUS'da Yeni Teknolojiler

Gri skalanın tümör tespitinde yetersiz kalmasından dolayı üç boyutlu ultrasonografi, renkli Doppler ultrasonografi, kontrastlı doppler ultrasonografi, elastografi gibi yöntemler klinik uygulamaya girmiştir.

Sedelaar ve ark. yaptığı bir çalışmada iki boyut ile üç boyut ultrasonografiyi karşılaştırmak için kanıtlanmış prostat kanseri olan ve BPH'si olan 50'şer hastayı değerlendirilmiştir. Prostat kanseri tanısında iki boyutlu USG'nin duyarlılığı %74, özgüllüğü %52 bulunurken üç boyutlu USG ile bu oranlar sırasıyla %85 ve %41 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, kesin tümör lokalizasyonunda iki boyutlu USG kullanımının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %45 ve %52, üç boyutlu USG'nin ise sırasıyla %57 ve %41 bulunmuştur (29). Üç boyutlu USG ile iki boyutlu USG karşılaştırıldığında lezyonların saptanmasında üç boyutlu USG'nin duyarlılığı anlamlı yüksek bulunurken özgüllüğü azalmış bununla beraber prostat kanseri tanı ve evrelemesinde kliniği anlamlı olarak değiştirmemiştir (30).

Renkli doppler ultrasonografi tekniği ile amaç perfüzyon görüntülemesi sağlayarak kanserli dokulardaki artmış kan akımını tespit etmektir. Bu tekniğin dezavantajı hipervaskülerite her zaman maligniteyle ilişkili değildir. BPH, prostatit ve pozisyonel olarak kan akımı değişebilir (31).

Kontrastlı doppler ultrason ile amaç kontrast madde kullanılarak doppler ultrasonografi ile tespit edilemeyen küçük damarların sinyallerini yakalamaktır (32). Mitterberger ve ark. yaptığı bir çalışmada 690 hastada sistematik biyopsilerle kontrastlı doppler ultrasonografi hedefli biyopsilerin kanser saptama oranlarını

karşılaştırmışlar. Kontrastlı doppler ultrasonografi ile %26'ya %20'lik gibi bir üstünlük sağlanmıştır (33). Lia ve ark. kontrastlı doppler ultrasonografinin prostat kanseri tanısını koymasındaki performansını 2624 hasta üzerinde yaptıkları bir metaanalizde değerlendirmiş, duyarlılığı 0,7 ve özgüllüğünde 0,74 olarak saptamışlardır. Kontrastlı doppler ultrasonografinin umut verici bir araç olduğunu ancak mevcut koşullar altında sistematik biyopsinin yerini alamayacağına dikkat çekmişlerdir (34).

Elastografi, doku elastikiyetini ve sertliğini görselleştirmek için geliştirilmiş olan bir ultrasonografi tekniğidir (35). Brock ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada elastografi eşliğinde alınan biyopsi ile %51 ve gri skala biyopsilerde ise %39,4 oranında kanser saptama oranı bulmuşlardır (36). Aigner ve ark. T2 ağırlıklı MRG ile elastografilerini karşılaştırdıklarında özgüllük ve duyarlılık değerlerini benzer olarak rapor etmişler, her iki görüntüleme tekniğinin de negatif prediktif değerlerini %80'in üzerinde saptamışlardır (37).

## Transrektal? Transperineal?

Son yıllarda TRUS eşliğinde biyopsiye (TRUS-BX) alternatif olarak transperineal biyopsi gündeme gelmiştir. Transperineal biyopsi daha iyi kanser saptama oranları, anteroapikal bölgenin daha iyi örneklenmesi, daha az yanlış negatiflik oranı, kanserin daha iyi evrelendirilmesi ve kanser volümünü daha iyi öngörülmesi gibi faktörler nedeniyle gündeme gelmiştir (38). Modern transperineal biyopsi ilk olarak Barzell and Melamed tarafından 8 bölgeden 3'er adet kor alarak 24 kor biyopsi olarak tanımlanmıştır (39). Transperineal biyopsi günümüzde iki şekilde uygulanabilmektedir. TRUS eşliğinde biyopsi iğnesi ile perineal yoldan prostattan örnekler alınır. Diğer bir yöntem ise transperineal template biyopsi tekniğidir. Bu teknikte delikli bir örneklem çerçevesi ile sabit aralıklarla (genellikle 5-10 mm) prostattan genellikle  $\geq 20$  kor biyopsi alınır. Transperineal biyopsi

**Tablo 1. Prostat biyopsisi kor oranlarına göre kanser saptama oranları (20)**

| Kanser saptama oranı (%)  |      |                   |      |       |                   |
|---------------------------|------|-------------------|------|-------|-------------------|
| Kor Sayısı                | 6    | 10-12             | 18   | 20-21 | 24                |
| Çalışma                   |      |                   |      |       |                   |
| Eskew ve ark, 1997        | 26,1 | 40,3 <sup>b</sup> | —    | —     | —                 |
| Naughton ve ark, 2000     | 26   | 27                | —    | —     | —                 |
| Presti ve ark, 2000       | 33,5 | 39,7              | —    | —     | —                 |
| Babaian ve ark, 2000      | 20   | 30                | —    | —     | —                 |
| Elabbady ve Khedr, 2006   | 24,8 | 36,4              | —    | —     | —                 |
| Gore ve ark, 2001         | 31   | 43                | —    | —     | —                 |
| Philip ve ark, 2004       | 23   | 32                | —    | —     | —                 |
| Shim ve ark, 2007         | 22   | 28                | —    | —     | —                 |
| Scattoni ve ark, 2008     | —    | 38,5              | 39,9 | —     | —                 |
| de la Taille ve ark, 2003 | 22,7 | 28,3              | 30,7 | 31,3  | —                 |
| Pepe & Aragona, 2007      | —    | 39,8              | 39,8 | —     | 49,0 <sup>b</sup> |
| Jones ve ark, 2006        | —    | 52                | —    | —     | 45                |
| Guichard ve ark, 2007     | —    | 38,7              | 41,5 | 42,5  | —                 |
| Ploussard ve ark, 2012    | 32,5 | 40,4              | —    | 43,3  | —                 |

<sup>a</sup>13 Kor genişletilmiş biyopsi, <sup>b</sup>29 Kor saturasyon biyopsi

genellikle ilk biyopsiye ya da ilk transrektal biyopsisi negatif gelen hastalarda ikinci biyopsiye tanısal amaçlı uygulanmaktadır. Altı kor alınan transperineal biyopsi şemalarında kanser saptama oranları %18,8-72,1 arasında değişirken; 12 kor biyopsi alınan şemalarda %24-75 arasında saptanmıştır (40,42). Bigliocchi ve ark. 1151 hastayla yaptıkları çalışmada 6 kor ile 12 kor transperineal biyopsi şemalarını karşılaştırdıklarında klinik olarak önemli prostat kanserini saptamada 12 korun %47'ye %35 üstünlüğünü saptamışlardır (43). Kawakami ve ark. genişletilmiş transperineal biyopsi ile genişletilmiş TRUS-BX'in sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada sırasıyla %40,3'e karşılık %29,8 kanser saptama oranı ile transperineal biyopsinin daha iyi örnekleme yapabildiğini saptamışlardır (44) (Tablo 2).

TRUS-BX uygulama süresinin azlığı, daha ucuz ve daha kolay öğrenilebilir olması, özel ekipman gerektirmemesi ve kullanılan ekipmanların tekrar kullanılabilirliği nedeniyle günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (45,46). TRUS-BX ofis ortamında lokal anestezi altında yapılırken transperineal biyopsi genellikle anestezi altında gerçekleştirilir. Transperineal biyopsi için ekipman gerekliken TRUS-BX için sadece ultrason probu ve biyopsi tabancası yeterlidir. Bu yüzden transperineal biyopsi TRUS-BX'e göre daha pahalı bir işlemdir. TRUS-BX öğrenme süresi transperineal biyopsiye göre daha kısa olup kesin veriler şu an için mevcut değildir (47).

Transperineal biyopsi ile anterior, apeks bölgeleri daha iyi örneklenirken üretranın yaranma riski daha azdır. Anterior ve apeks bölgesinin örneklenmesi prostat kanseri için prostatın diğer bölgelerinden daha yüksek önem taşır. TRUS-BX'lerin %30'lara varan yanlış negatiflik oranının olmasının nedeni anterior ve apeks bölgelerinin yetersiz örneklenmesinden kaynaklanır (48,49). Gershman ve ark. yaptıkları çalışmada daha önce iki kez negatif biyopsi öyküsü olan ve prostat kanseri tanısı alan hastalarda %94,1 oranında kanserlerin anterior ve apeks yerleşimli olduklarını göstermişlerdir (46). Vyas ve ark. ilk TRUS-BX'i negatif olan kanserli hastaların tümörlerinin %17 oranında sadece anterior zon kaynaklı olduğunu saptamışlardır (50). Satoh ve ark. 128 hasta ile yaptıkları çalışmada transrektal ultasonografi eşliğinde bir kez negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda genişletilmiş transperineal biyopsi ile %8 oranında anterior apekte ve %3,6 oranında posterior apekte tümörü tanımlamışlardır (51).

TRUS-BX ile günümüzde yaşanan bir diğer sorun biyopsi sonuçları ile radikal prostatektomi sonuçları karşılaştırıldığında biyopsilerle hastaların daha düşük gleason skoru ile evrenmesidir (52). Taira ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada TRUS biyopsi sonrası Epstein kriterlerine göre klinik önemsiz prostat kanseri saptanan hastalara sonrasında transperineal template eşliğinde biyopsi yapıldı. Hastaların %71,9'unda klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptandı ve %44,6'sında ise Gleason skoru  $\geq 7$  olarak geldi. Bu durum aktif izleme aday olan hastalarda tedavi rejimini değiştirmiştir (53).

Prostat biyopsi sonrası en sık görülen komplikasyon hematüri olup görülme oranı %23-84 arasında değişmektedir. Rektal kanama %17-45, hematospermi %12-93 arasında görülmektedir (54,55,56). Transrektal ve transperineal biyopsi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir meta analizde major ve minör komplikasyonlar arasında fark saptanmamıştır (57). Randomize kontrollü çalışmalarda antibiyotik profilaksi uygulanmadığı zaman %25-87 oranında biyopsi sonrası üriner sistem enfeksiyonunun geliştiği gösterilmiştir (58,59,60). Transperineal biyopsi öncesi idrar kültürü negatif olan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanılmasının hiçbir avantajının olmadığı gösterilmiş (61). Tekrarlanan her TRUS-BX sonrası sepsis riski daha da artmaktadır. Erkeklerde biyopsi sonrası sepsis insidansını azaltmak için aseptik olarak uygulanan transperineal biyopsi uygun bir seçenektir (62). Bir diğer morbidite nedeni işlem sırasındaki ağrıdır. Kubo ve ark. lokal anestezi altında gerçekleştirilen 14 kor transperineal ile 12 kor TRUS-BX prosedürlerinin ağrı skalalarını (VAS) karşılaştırdıklarında aralarında anlamlı fark saptamamışlardır (63). Ancak 18 kor üzerinde transperineal olarak alınan biyopsilerde ağrı kontrolü lokal olarak sağlanamadığından sedasyon, spinal ya da genel anestezi gerekliliği doğmaktadır.

## MRG/TRUS Füzyon Biyopsi

Prostat dokusu günümüzde körleme olarak biyopsi alınan tek solid organdır. Gereksiz tekrar biyopsileri önlemek, daha iyi bir kanser saptama oranı ve tümörün daha iyi evrendirilmesi için son 10 yılda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (64).

Multiparametrik MRG'deki (MP-MRG) son gelişmelerle prostat kanserinin doğru lokalizasyonu için ümit verici gelişmeler doğmuştur (65). MP-MRG ile kanser şüpheli lezyonlar yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptanabilir (66). MP-MRG ile prostat kanseri T2 ağırlıklı görüntülemelerde %50-90, difüzyon ağırlıklı

**Tablo 2. Transperineal ve TRUS eşliğinde biyopsi ile kanser saptama oranları (38)**

| Çalışma                   | n    | Önceki biyopsiler | Serum PSA (ng/ml) | Ortalama kor sayısı (tipi) | Saptama Oranı (%)      | P değeri      |
|---------------------------|------|-------------------|-------------------|----------------------------|------------------------|---------------|
| Kojima ve ark. (2001)     | 679  | 0                 | Ortalama 8,1-11   | 12 (TP)                    | 24                     | Anlamlı değil |
| Ficarra ve ark. (2005)    | 480  | 0                 | Ortalama 7,6      | 14 (TP)                    | 43,8                   | -             |
| Kawakami ve ark. (2004)   | 289  | 1-4               | Ortalama 10,7     | 14 (TP)                    | 36                     | -             |
| Suzuki ve ark. (2009)     | 539  | Raporlanmamış     | Ortalama 7,8-7,9  | 14 (TP)                    | 37,5                   | -             |
| Bigliocchi ve ark. (2007) | 1151 | Raporlanmamış     | Raporlanmamış     | 12 (TP)                    | 47                     | <0,0001       |
| Numao ve ark. (2012)      | 715  | 0                 | Ortalama 6,1      | 12 (TR) vs 14 (TP)         | 35,9                   | Raporlanmamış |
| Abdollah ve ark. (2011)   | 280  | $\geq 1$          | Ortalama 8,6      | 24(TR) vs 24(TP)           | 31,4 (TR) vs 25,7 (TP) | 0,3           |
| Kawakami ve ark. (2007)   | 783  | Karışık           | Ortalama 6,6      | 12 (TR) + 14 (TP)          | 29,5 (TR) ve 31,0 (TP) | Anlamlı değil |

PSA: Prostat spesifik antijen; TR: Transrektal; TP: Transperineal

görüntülerde %81-86, dinamik kontrastlı görüntülerde %72-91, MR spektroskopik görüntülerde %82-90 oranında tespit edilir (66,67).

MRG hedefli biyopsiler klinikte ilk biyopsi negatif olup ısrarlı PSA yüksekliği devam eden, PSA yüksekliği ve MRG şüpheli lezyonu olan ve daha önce biyopsi yapılmamış hastalarda, aktif izlem ve radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks olan olgularda kullanılmaktadır. Konvansiyonel biyopsi ile kanser yakalanma oranları %27 ile 40,3 arasında değişmektedir (68). Çünkü lezyonların %40'ının ultrasonografide izoekoik, %20-30'unun hipoekoik gözlenmesi nedeniyle lezyon tespit etmede yetersizlikler oluşabilir (69). Konvansiyonel biyopsilerin kanser anterior ve apeks kaynaklıysa örnekleme zorlukları, biyopsi sonuçlarının radikal prostatektomi spesmenleri ile karşılaştırıldığında daha düşük gleason skoru vermesi ve klinik önemsiz kanserlerin tespiti gibi limitasyonları mevcuttur (70,71,72).

### MRG hedefli biyopsiler klinikte üç şekilde uygulanmaktadır (Tablo 3) (73):

1) Kognitif füzyon (öncesinde MP-MRG ile tespit edilen lezyonun TRUS ile korele edilip o bölgeden biyopsi alınması).

2) Direkt MRG eşliğinde biyopsi.

3) MRG/TRUS füzyon biyopsi.

Kognitif füzyon biyopsi; basit, çabuk ve ekipman gerektirmeyen bir tekniktir. Şüpheli alanlar önce MP-MRG ile belirlenir. TRUS-BX eşliğinde şüpheli MRG ile belirlenen alanlardan biyopsi alınır. Tekniğin dezavantajı bir hedef bölgesi olmadan TRUS eşliğinde kör olarak biyopsi alınmasıdır.

Direkt MRG eşliğinde biyopside eş zamanlı olarak MP-MRG görüntüsündeki şüpheli alan iğne ile işaretlenerek tekrar MRG eşliğinde örneklem alınır. İşlem süresi uzun olup ortalama 60 ile 90 dakika arasında değişir. İşlemin diğer bir dezavantajı ise pahalı olmasıdır. Direkt MRG eşliğinde biyopsilerle standart biyopsilerin sonuçlarının değerlendirildiği bir meta analizde prostat kanseri saptamada MRG hedefli biyopsilerle, TRUS-BX'ler arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak klinik öneme sahip olan prostat kanserini saptamada MRG hedefli biyopsiler TRUS-BX'e göre %20 üstünlük sağlamıştır (74).

Direkt MRG eşliğindeki uygulama zorlukları nedeniyle biyopsilere alternatif olarak MRG/TRUS füzyon biyopsi tekniği geliştirilmiştir. Öncesinde MRG ile elde edilen görüntüler işlenerek TRUS cihazından elde edilen 3 boyutlu prostat görüntüsüyle birleştirilir. İşlenen görüntüdeki şüpheli alanlardan ve standart olarak periferik zonlardan biyopsi alınır. Genel olarak TRUS ile tanı konulamamış anterior prostat kanserlerinde, büyük

prostatlarda şüpheli lezyon varlığında, aktif izlem hastalarında tercih edilmektedir (75). İlk biyopsisi negatif ve PSA yüksekliği artarak devam eden hastalarda MRG füzyon biyopsi ile %34 kanser saptama oranı tespit edilmiştir. Ayrıca MRG/TRUS füzyon biyopsi ile ilk biyopsi negatif olan hastalarda %34-54 oranında Gleason skoru  $\geq 7$  kanser saptanmıştır (76,77). Roehl ve ark. 2526 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü tekrar biyopsilerde, sırasıyla %17, %14, %11, ve %9 oranında kanser saptama oranı bulmuşlardır (78). MRG/TRUS füzyon biyopsi %34 oranında kanser saptama başarısı ile konvansiyonel biyopsilere göre tekrar biyopsilerde üstünlük sağlamıştır. Vourganti ve ark. daha önce negatif biyopsi öyküsü olan 195 hastadan 12 kor TRUS eşliğinde ve 12 kor MRG/TRUS füzyon eşliğinde biyopsi gerçekleştirmiş. Yetmiş üç hastada (%37) kanser saptanmıştır. Hastaların 21'inde (%11) gleason  $\geq 8$  kanser bulunmuştur. Bu 21 hastanın hepsinde MRG/TRUS füzyon eşliğinde biyopsilerle tanı konarken, TRUS-BX ile ise sadece 10 tanesine tanı konabilmiş, 11 yüksek riskli hastaya ise TRUS-BX ile tanı konulamamıştır (79).

Siddiqui ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı bir çalışmada 582 hasta üzerinde MRG/TRUS füzyon biyopsi ile standart 12 kor biyopsi karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki hasta grubunun %55'inde öncesinde negatif biyopsi öyküsü mevcut idi. Standart biyopsi ile %43,8, MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %43,5 oranında kanser saptama oranı tespit edilmiştir. Çalışmada klinik önemli prostat kanser tanımı gleason  $\geq 4+3$  olarak belirlenmiştir. Klinik olarak anlamlı kanser saptama oranı standart biyopsi ile %9,8; MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %15,1 olarak bulunmuştur (77). Kuru ve ark. yaptıkları çalışmada 347 hasta incelenmiştir. Bu hastaların %49'unda öncesinde negatif biyopsi öyküsü mevcuttu. Bu çalışmada bir önceki çalışmadan farklı olarak biyopsiler transperineal olarak yapılmış idi. Standart biyopsi ile %50,4, MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %50,6 oranında kanser saptama oranı tespit edilmiştir. Standart biyopsi ile %38, MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %41,1 oranında klinik olarak anlamlı kanser saptanmıştır. Standart biyopsiyle klinik olarak anlamlı prostat kanseri saptama oranı %8,2 iken MRG/TRUS füzyon biyopsi için bu oran %30 bulunmuştur (80).

2014 yılında yayınlanan bir metaanalizde MRG/TRUS füzyon biyopsilerin klinik olarak anlamlı prostat kanserini saptamadaki rolünü değerlendirmek amacıyla 15 çalışma değerlendirilmiştir. Metaanalizde ortalama kanser saptama oranı standart biyopsi için %43,4, MRG/TRUS füzyon biyopsi için %50,5 olarak verilmiştir. Tüm çalışmalarda MRG/TRUS füzyon biyopsi tekniğinin klinik olarak anlamlı prostat kanserini yakalamada daha etkin olduğu

Tablo 3. MR eşliğinde biyopsi tekniklerinin avantajları, sınırlılıkları ve kanser saptama oranları (73)

| Hedef tekniği               | Avantajlar   | Sınırlılıklar  | Kanser saptama  | Kaynaklar  |
|-----------------------------|--|--|---|--|
| Kognitif füzyon             | Basit, hızlı, ek araç ve özel çalışma yok                                    | Hedefleme hataları   | Tüm saptama oranı: %54-69<br>Klinik olarak anlamlı kanser: %67-82 | Puech ve ark.<br>Haffner ve ark.                                     |
| MRG/TRUS füzyon             | Hızlı, Kognitif füzyon hataları  | Direk değil, ek füzyon ya da kayıt yazılımı, özelleşmiş çalışma          | Tüm tarama oranı: %54-55,<br>Klinik olarak anlamlı kanser: %38-73 | Rastinehad ve ark.<br>Sonn ve ark.<br>Pinto ve ark.<br>Testa ve ark. |
| Direk MRG eşliğinde biyopsi | Az kor sayısı, kesin hedefleme, kanser taramasında klinik olarak anlamsızlık | Zaman, maliyet, iki MR seansı, yanlış negatif bulgular, pozisyon zorluğu | Tüm tarama oranı: %39-59,<br>Klinik olarak anlamlı kanser: %48-93 | Hambrock ve ark.<br>Hoeks ve ark.<br>Franiel ve ark.                 |

belirtilmiştir. Klinik olarak anlamlı prostat kanserini yakalamak için ortalama kor sayısı standart biyopsi için 37,1 (32,6-82,8), MRG/TRUS füzyon biyopsi için 9,2 (4-37,7) olarak saptanmıştır. Meta analizde ayrıca standart biyopsi ile tanı konulamayan hasta grubunun ortalama %9,1'inde MRG/TRUS füzyon biyopsi ile klinik olarak anlamlı prostat kanseri tanısı konulmuştur. Bu oran standart biyopsi için ortalama %2,1'dir (81). Siddiqui ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı çalışmada 1003 hasta değerlendirilmiştir. Hastalarda öncesinde MP-MRG ile şüpheli lezyonlar tespit edilmiş, sonra MRG/TRUS füzyon eşliğinde biyopsi ve eş zamanlı standart biyopsi alınmıştır. Dört yüz altmış bir hastaya MRG/TRUS füzyon biyopsi ile 469 hastaya da standart biyopsi ile prostat kanseri tanısı konulmuştur. MRG/TRUS füzyon biyopsi ile %30 (173 vs. 122 olgu) daha fazla yüksek riskli (Gleason skoru  $\geq 4+3$ ) ve %17 (213 vs. 258 olgu) daha az düşük riskli (Gleason skoru 3+3 ya da düşük volumlü 3+4) prostat kanseri tanısı konulmuştur. Standart biyopsi korları hedeflenen korularla karşılaştırıldığında 103 olguda (%22) daha düşük riskli prostat kanseri tanısı konulmuştur (%83 düşük riskli, %12 orta risk, %5 yüksek risk). MRG/TRUS biyopsi ile 170 hastanın radikal prostatektomi spesimenleri incelendiğinde düşük, orta, yüksek risk prostat kanseri tahmin edebilme yeteneği standart biyopsilere göre daha üstün bulunmuştur (82). Genel olarak çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde prostat kanseri saptama oranlarına bakıldığında zaman her iki teknik arasında fark olmadığı görülmektedir. Fakat standart biyopsi ile karşılaştırıldığında MRG/TRUS füzyon biyopsi daha az kor sayısı ile klinik olarak önemli prostat kanseri saptama oranına sahiptir.

## Sonuç

On iki kor genişletilmiş sistematik biyopsi uzak lateral bölgeleri ve apekside içine aldığından maksimum kanser saptama oranı, tekrar biyopsi gerekliliğinin azlığı ve klinik önemsiz prostat kanserini saptama oranını minimize ettiği için ilk biyopsilerde standart olarak yerini korumaktadır. Tekrar biyopsilerde transperineal yöntem özellikle anterior ve apeks bölgesi tümörlerini tespit etmede avantajlı bir yöntem olarak görülmektedir. MRG hedefli biyopsiler özellikle daha az kor sayısı ile klinik olarak anlamlı prostat kanserini tespit etmedeki başarısı nedeniyle tekrar biyopsilerinde önemli role sahiptir.

**Konsept:** Kaan Çömez, Ozan Bozkurt

**Dizayn:** Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, M. Uğur Mungan

**Veri Toplama:** Kaan Çömez, Ozan Bozkurt

**Analiz Yorumlama:** Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, M. Uğur Mungan

**Literatür Arama:** Kaan Çömez, Ozan Bozkurt

**Yazan:** Kaan Çömez, Ozan Bozkurt, M. Uğur Mungan

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

**Finansal Destek:** Yazarların finansal desteği yoktur.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer Section 6.3 page 19.

3. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937;41-42.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate *J Urol* 1989;142:71-74.
5. Partin AW, Stutzman RE. Elevated prostatespecific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. *Urol Clin North Am* 1998;25:581-589, viii.
6. Beemsterboer PM, Kranse R, de Koning HJ, et al. Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). *Int J Cancer* 1999;84:437-441.
7. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, et al. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol* 2004;172:512-514.
8. Singh H, Canto EL, Shariat SF, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004;171:1089-1092.
9. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, et al. Improving prostate cancer detection with an extended core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU Int* 2002;89:33-39.
10. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review *J Urol*, 175 (2006), pp. 1605-1612.
11. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol* 2013;189:2039-2046.
12. Meng MV, Franks JH, Presti JC, et al. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. *Urol Oncol* 2003;21:361-365.
13. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1484-1489.
14. Meng MV, Elkin EP, DuChane J, et al. Impact of increased number of biopsies on the nature of prostate cancer identified. *J Urol* 2006;176:63-68.
15. Dirim A, Tekin MI. TRUS biyopsi hazırlığı nasıl yapılmalıdır? *Üroonkoloji Bülteni* 2010;9:26-30.
16. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocaine cream. *World J Urol* 2004;22:281-284.
17. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, et al. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol* 2008;179:1746-1750.
18. Orikasa K, Ito A, Ishidoya S, et al. Anterior apical biopsy: is it useful for prostate cancer detection? *Int J Urol* 2008;15:900-904.
19. Moussa AS, Meshref A, Schoenfield L, et al. Importance of additional "extreme" anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology* 2010;75:1034-1039.
20. Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of Prostate Biopsy Review of Technique and Complications. *Urol Clin North Am* 2014;41:299-313.
21. 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.
22. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, et al. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997;157:204-206.
23. Schlensinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1201-1207.

24. Mancuso PA, Chabert C, Chin P, et al. Prostate cancer detection in men with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation. *BJU Int* 2007;99:49-52.
25. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology* 2005;66:1043-1047.
26. Netto GJ, Epstein JI, Jonathan I. Epstein, Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1184-1188.
27. Horasanlı K, Aydın M. Tekrarlayan prostat biyopsilerinde ideal bir biyopsi şeması var mıdır? PCA3 PSA kadar faydalı mıdır? *Üroonkoloji Bülteni* 2010;9:47-52.
28. Abdollah F, Novara G, Briganti A, et al. Transrectal versus transperineal saturation rebiopsy of the prostate: is there a difference in cancer detection rate? *Urology* 2011;77:921-925.
29. Sedelaar JP, van Leenders GJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Microvessel density: correlation between contrast ultrasonography and histology of prostate cancer. *Eur Urol* 2001;40:285-293.
30. Sedelaar JP, van Roermund JG, van Leenders GL, et al. Three-dimensional grayscale ultrasound: evaluation of prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia. *Urology* May 2001;57:914-920.
31. Louvar E, Littrup PJ, Goldstein A, et al. Correlation of color Doppler flow in the prostate with tissue microvasculature. *Cancer* 1998;83:135-140.
32. Günay LM, Ozen H. Prostat biyopsisinde kullanılan görüntü tekniklerindeki ilerlemelerin biyopsi sonuçlarına etkisi *Üroonkoloji Bülteni* 2010;9:38-41.
33. Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. *J Urol* 2007;178:464-468.
34. Li Y, Tang J, Fei X, et al. Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2013;20:156-164.
35. Hou AH, Swanson D, Barqawi AB. Modalities for imaging of prostate cancer. *Adv Urol* 2009;818065.
36. Brock M, von Bodman C, Palisaar RJ, et al. The impact of real-time elastography guiding a systematic prostate biopsy to improve cancer detection rate: a prospective study of 353 patients. *J Urol* 2012;187:2039-2043.
37. Aigner F, Pallwein L, Schocke M, et al. Comparison of real-time sonoelastography with T2-weighted endorectal magnetic resonance imaging for prostate cancer detection. *J Ultrasound Med* 2011;30:643-649.
38. Chang DT, Challacombe B, Lawrentschuk N. Challacombe and Nathan Lawrentschuk Transperineal biopsy of the prostate-is this the future? *Nat Rev Urol* 2013;10:690-702.
39. Barzell WE, Melamed MR. Appropriate patient selection in the focal treatment of prostate cancer: the role of transperineal 3 dimensional pathologic mapping of the prostate-a 4 year experience. *Urology* 2007;70(6 Suppl):27-35.
40. Emiliozzi P, Maymone S, Paterno A, et al. Increased accuracy of biopsy Gleason score obtained by extended needle biopsy. *J Urol* 2004;172:2224-2226.
41. Kojima M, Hayakawa T, Saito T, et al. Transperineal 12-core systematic biopsy in the detection of prostate cancer. *Int J Urol* 2001;8:301-307.
42. Iremashvili VV, Chepurov AK, Kobaladze KM, et al. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. *Urology* 2010;75:1023-1027.
43. Bigliocchi M, Marini M, Nofroni I, et al. Prostate cancer detection rate of transrectal ultrasonography, digital rectal examination, and prostate-specific antigen: results of a five-year study of 6 versus 12-core transperineal prostate biopsy. *Minerva Urol Nefrol* 2007;59:395-402;403-6.
44. Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, et al. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. *Int J Urol* 2007;14:719-724.
45. Kang SG, Tae BS, Min S, et al. Efficacy and cost analysis of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy under monitored anesthesia. *Asian J Androl* 2011;13:724-727.
46. Gershman B, Zietman AL, Feldman AS, et al. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies. *Urol Oncol* 2013;31:1093-1097.
47. Lawrentschuk N, Toi A, Lockwood GA, et al. Operator is an independent predictor of detecting prostate cancer at transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2009;182:2659-2663.
48. Wright JL, Ellis WJ. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. *Urol. Oncol* 2006;24:492-495.
49. 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.
50. Vyas L, Acher P, Kinsella J, et al. Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies of the prostate: a single centre experience of 634 cases. *BJU Int* 2014;114:32-37.
51. Satoh T, Matsumoto K, Fujita T, et al. Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy. *Urology* 2005;66:114-118.
52. Ongun S, Celik S, Mungan U, et al. Are active surveillance criteria sufficient for predicting advanced stage prostate cancer patients? *Actas Urol Esp* 2014;38:499-505.
53. Taira AV, Merrick GS, Bennett A, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy as a staging procedure to select patients best suited for active surveillance. *Am. J. Clin. Oncol* 2013;36:116-120.
54. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003;61:1181-1186.
55. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 2012;344:d7894.
56. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826-830.
57. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2012;14:310-315.
58. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52:552-558.
59. Thompson PM, Pryor JP, Williams JP, et al. The problem of infection after prostatic biopsy: the case for the transperineal approach. *Br J Urol* 1982;54:736-740.
60. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85:682-685.
61. Packer MG, Russo P, Fair WR. Prophylactic antibiotics and Foley catheter use in transperineal needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1984;131:687-689.
62. Pinkstaff DM, Igel TC, Petrou SP, et al. Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year experience. *Urology* 2005;65:735-739.
63. Kubo Y, Kawakami S, Numao N, et al. Simple and effective local anesthesia for transperineal extended prostate biopsy: application to three-dimensional 26-core biopsy. *Int J Urol* 2009;16:420-423.
64. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, et al. Comparison of systematic transrectal biopsy to transperineal MRI/ultrasound-fusion biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int* 2014.
65. Isebaert S, Van den Bergh L, Haustermans K, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1392-1401.

66. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-1824.
67. Rouse P, Shaw G, Ahmed HU, et al. Multi-parametric magnetic resonance imaging to rule-in and rule-out clinically important prostate cancer in men at risk: a cohort study. *Urol Int* 2011;87:49-53.
68. 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.
69. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243:28-53.
70. Ouzzane A, Puech P, Lemaitre L, et al. Combined multiparametric MRI and targeted biopsies improve anterior prostate cancer detection, staging, and grading. *Urology* 2011;78:1356-1362.
71. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, et al. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2007;25:376-382.
72. Wolters T, Roobol MJ, van Leeuwen PJ, et al. A critical analysis of the tumor volume threshold for clinically insignificant. *J Urol* 2011;185:121-125.
73. Kim CK. Magnetic Resonance Imaging-Guided Prostate Biopsy: Present and Future Korean. *J Radiol* 2015;16:90-98.
74. Schoots IG, Monique J, Roobol DN, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2014. pii: S0302-2838(14)01220-2.
75. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol* 2013;23:43-50.
76. 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.
77. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol* 2013;64:713-719.
78. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostatecancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-2439.
79. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol* 2012;188:2152-2157.
80. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1380-1386.
81. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2014. pii: S0302-2838(14)01040-9.
82. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015;313:390-397.