



**T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**



**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ (TRUS)
KILAVUZLUĞUNDA ALINAN PROSTAT
BİYOPSİLERİNDE PROSTAT KANSERİ ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Erkan ERDEM
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat BOZLU**

MERSİN – 2008



**T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**



**TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ (TRUS)
KILAVUZLUĞUNDA ALINAN PROSTAT
BİYOPSİLERİNDE PROSTAT KANSERİ ORANLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Erkan ERDEM
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat BOZLU**

MERSİN – 2008

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında her basamakta yardımcı olan, bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, değerli insan ve tez danışmanı hocam Doç. Dr. Murat BOZLU'ya, araştırma görevliliğim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erdem AKBAY olmak üzere, Prof. Dr. Ercüment ULUSOY'a, Doç. Dr. Selahittin ÇAYAN'a, Doç. Dr. H.Erdal DORUK'a, Doç.Dr.Erim ERDEM'e teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum Op. Dr.Mesut TEK, Op. Dr. Süleyman ÜLGER, Dr. Sinan KARAZİNDİYANOĞLU, Ozan EFESoy, Dr. Kerem Han GÖZÜKARA ve Dr. Engin ÖZBAY, Dr. Barış SAYLAM, Dr. Serdar ÇELİK ve poliklinik sekreterimiz Gülden BİRİNCİ'ye teşekkür ederim.

Patolojik incelemeleri ve değerlendirmeleri yapan MEÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve asistanlarına,

İstatistiksel analizleri yürüten MEÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e ve Arş. Gör. Mehmet Ali SUNGUR'a,

Son olarak da beni sonsuz özveri ile büyüten haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme, sevgisinden güç aldığım sevgili eşim Ela ERDEM'e ve aramıza yeni katılan oğlum ALİ'ye sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	11
Embriyolojik Gelişim	11
Anatomi	11
Vasküler Yapı	15
Histoloji	15
Fizyoloji	16
PSA Hakkında Genel Bilgiler	17
Prostat Kanseri Tanısında PSA	18
Prostat Kanseri	22
TRUS İle Normal Prostat Anatomisi	32
TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi	32
TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi Endikasyonları	33
GEREÇ ve YÖNTEMLER	38
Hastalar	38
Etik Kurul Onayı	38
Hasta Grupları Ve Çalışmanın Yapıldığı Ortam	38
BULGULAR	40
TARTIŞMA	46
SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	59
ŞEKİLLER DİZİNİ	60
TABLolar DİZİNİ	61

ÖZET

Prostat kanseri, diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de erkeklerde en sık görülen organ kanserlerinden biridir. Prostat kanserinin histopatolojik tanısını koymak için standart olarak kabul gören yöntem transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda yapılan biyopsilerdir. Günümüzde en sık kullanılan prostat biyopsisi endikasyonları parmakla rektal muayenede şüpheli bulgular ve PSA(prostat spesifik antijen) yüksekliğidir. Prostat biyopsilerinin hazırlık ve yapılış tekniğiyle ilgili genel kabul gören bir kılavuz olmamakla beraber, çok farklı teknikler uygulandığında değişik kanser yakalama oranları bildirilmektedir. Biz bu çalışmada TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan hastalardaki prostat kanseri oranlarını değerlendirerek, hasta özellikleri ve yapılış tekniğiyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Ocak 2003 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Prostat Hastalıkları Polikliniğinde TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların tümüne biyopsi öncesi standart hazırlık yapıldı ve en az 12 parça biyopsi alındı.

Toplam 832 olguya 906 defa biyopsi işlemi uygulandı. Olguların yaş ortalaması 67.2 ± 8.7 yıl olup; 62' sine (%6.8) ikinci defa ve 12' sine (%1.32) üçüncü defa biyopsi yapıldı. Prostat kanseri yakalama oranları ilk biyopsilerde %29.4 ve ikincilerde %12.9 olarak bulundu. Üçüncü defa biyopsi yapılan olguların hiçbirinde kanser saptanmadı. Yıllara göre değerlendirildiğinde; 2003–2007 yılları arasında prostat kanseri saptama oranları sırasıyla %16.5, %30.2, %25.1, %31 ve %30.1 olarak bulundu. Rektal muayenesi normal (n=573) ve şüpheli (n=259) olanlarda prostat kanseri oranları sırasıyla %19 ve % 81.6 idi. PSA değerlerine göre kanser oranları değerlendirildiğinde; <4 ng/ml, 4–10 ng/ml ve >10 ng/ml olanlarda prostat kanseri oranları sırasıyla %4.8, %17.9 ve % 47 olarak bulundu.

Son yıllarda görülme sıklığı artan prostat kanseri, erken tanı konulduğunda tedaviye çok daha iyi yanıt veren bir hastalıktır. Bulgularımız; özellikle PSA'nın sık kullanılması ve biyopsi tekniklerindeki gelişmelerin prostat kanseri yakalama oranlarındaki artışta önemli faktörler olduğunu göstermektedir. Son yıllarda ilk kez prostat biyopsisi yapılanlarda alınan kor sayısının artırılması da kanser yakalama oranlarının artmasında önemli faktördür.

Anahtar Kelimeler: TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi, prostat kanseri, prostat spesifik antijen, gleason skoru

ABSTRACT

Assesment Of The TRUS-Guided Prostate Biopsy To Determine Prostate Cancer Rate

Prostate cancer is one of the most frequently observed cancers in male population in Turkey, like the other countries. To diagnose prostate cancer histopathologically, the standardly accepted method is the biopsies guided by transrectal ultrasonography (TRUS). Currently, the most frequently used endications for prostate biopsy are suspicious findings in digital rectal examinations and PSA (prostate specific antigen) elevation. Eventhough there is no generally accepted guide for the preparation and application technigue of prostate biopsy, when various techniques are applied, different detection rates of cancer is announced. In this study, we aimed to search the relationship between patient characteristics and application technigues by reviewing the prostate cancer rates of the patients underwent prostate biopsies guided by TRUS.

The patients underwent prostate biopsies guided by TRUS between January 2003 and December 2007 in Mersin University Medicine Faculty Urology Department Prostate Disease Clinic are included to the study. The standard preparation is made for all of the patients and 12 pieces of biopsy are taken from them each.

832 of the patients underwent 906 biopsies. The average age of the patients is 67.2 ± 8.7 and the second biopsy is applied to 62 of them (6.8 %) and third biopsy is applied to 12 patients (1.32%). It is founded that the detection rate of prostate cancer at the first biopsies is 29.4% and at the second biopsies is 12.9%. There is not any cancer findings detected at the third biopsies. According to the review of years, the detection rate of prostate cancer between the years 2003 and 2007 are founded as 16.5%, 30.2%, 25.1%, 31% and 30.1% successively. Prostate cancer rates at normal (n=573) and abnormal (n=259) findings of digital rectal examination were 19% and 81.6% succesively. According to the review of PSA level, 4 ng/ml, 4-10 ng/ml and >10 ng/ml cancer rates are founded as 4.8%, 17.9% and 47% succesively.

Prostate cancer which has increasing frequency at the last years, gives a good response to treatment especially at early detection. Our findings indicate that the frequent appliance of PSA and the development in the technigues of biopsy are the significant factors of the increasing rates in the detection of cancer. Increasing the rate

of core taken at the first biopsy at the recent years is also a significant factor of increasing rates in the detection of cancer.

Key Words: TRUS-guided prostate biopsy, prostate cancer, prostate specific antigen, gleason score

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık görülen organ kanserlerinden biridir. Akciğer kanserinden sonra ikinci sırada ölüm nedenidir. Otopsi çalışmalarına göre 50 yaş civarında bir erkekte prostat kanseri bulunma riski % 30–50 iken bu oran 80 yaşında %80'e ulaşmaktadır.¹ ABD'de yapılan bir araştırmaya göre 50 ve üstü yaş grubunda her 10 erkekte birinde klinik önemi olan prostat kanseri saptanmaktadır. Yaş arttıkça insidansı artan bu hastalık için yılda yaklaşık %30'lara varan bir mortalite prevalansı saptanmıştır. Yaşla bağımlı olarak artan insidans sonucunda 75 yaş üstü grupta prostat kanseri ABD'de erkeklerde kanserden en sık ölüm nedeni olmaktadır.²

Prostat kanseri tanısında en sık ve ilk kullanılan yöntem parmakla rektal muayenedir (PRM). Ancak PRM ile prostat kanseri tanısı koyabilmek oldukça güç olduğundan hastalık ancak ileri evrelerde yakalanabilmektedir. Tanıdaki bu gecikmeler sonucu tedavi çok daha güçleşmekte hatta imkânsız hale gelmektedir. Tanıda geç kalınmasını önlemek amacıyla PRM' ye ek olarak tümör belirleyicileri (PSA) ve radyolojik yöntemler (Transrektal Ultrasonografi) kullanılmaktadır. TRUS ilk defa 1957 yılında Wild ve Reid tarafından uygulanmış, 1967 yılında Watanabe ve arkadaşları sayesinde klinik uygulamaya girmiştir. Günümüzde prostat hastalıklarının tanısında ilk uygulanan radyolojik yöntem haline gelmiştir. Bunda TRUS'un kolay uygulanabilir ve ucuz oluşu yanında klinik ve laboratuvar yönden prostat kanseri şüphelenilen olgularda biyopsiye rehberlik sağlaması, kanser tanısı almış olguların evreleme ve takibinde kullanılması da önemli rol oynamaktadır.

Bu yöntemlerin farklı kombinasyonlarının kullanıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda, hiçbir yöntemin tek başına prostat kanseri tanısında yeterli olmadığı görülmüştür. Ancak elde edilen sonuçlar, üç yöntemin de kanser şüphesi taşıdığı durumlarda, kanser saptama oranının yükseldiği ve yöntemlerin duyarlılığının arttığı yönündedir. Ayrıca benign nedenlere bağlı yükselen serum PSA düzeylerinin, kanser araştırmasında neden olduğu yanlış pozitif sonuçları ortadan kaldırmak ve duyarlılığı arttırmak amacıyla, free PSA (fPSA) ve PSA dansitesi (PSAD) kullanılmaktadır.

Bu bilgiler ışığında uygun endikasyonlarla TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinde prostat kanseri yakalama oranlarını ortaya koyarak prostat kanserinin erken tanısı ile tedavisini mümkün kılacağımızı, gereksiz yapılan prostat biyopsilerin sayısını azaltarak biyopsiye bağlı komplikasyonları ortadan kaldıracığımızı, gereksiz

biyopsilerin yapılması engellenerek maddi kaybı ve işgücü kaybını azaltacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

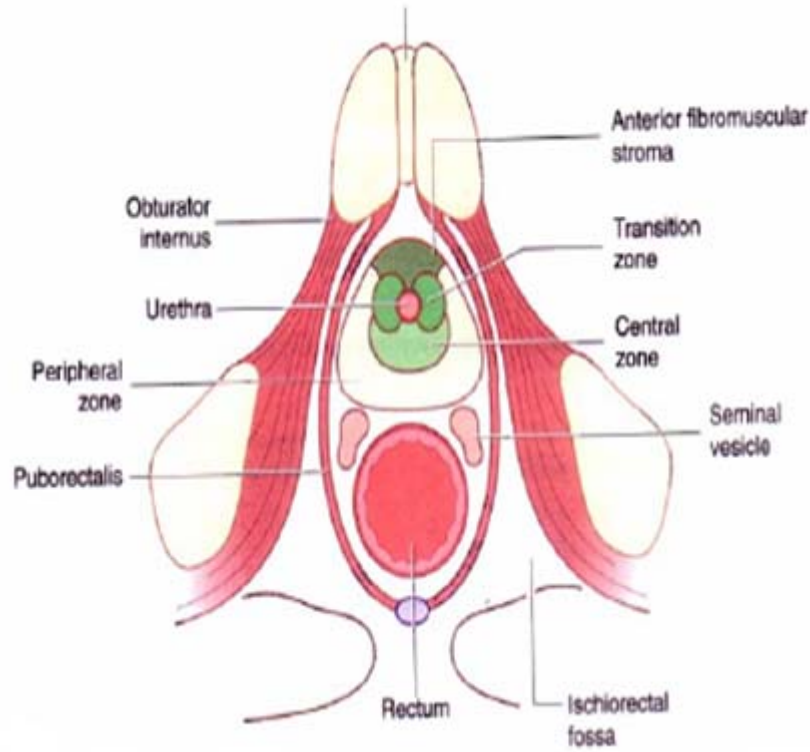
Embriyolojik Gelişim

Prostat mezonefrik kanal girişinin altında ve üstünde bulunan üretral epitelyum tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanırlar. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada musküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve bu gelişim doğuma kadar sürer. Beş grup epitelyum tomurcuğundan beş farklı lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirinden oldukça ayrık olmasına karşın daha sonra aralarında bir septum olmaksızın birleşirler. Bu lobların tübülleri iç içe girmez, yalnızca yan yana dururlar. Anterior lobun tübülleri diğer loblarınkıyla aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermelerine karşın, yavaş yavaş küçülerek dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri görünemez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görünürler. Posterior lob daha az sayıda, buna karşın yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan medyan ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilebilen posterior yüzeyini oluştururlar.

Anatomi

Prostat fetal hayatın yaklaşık üçüncü ayında proksimal üretradan kaynaklanan uzanımlardan oluşur. İlk önce endodermal orjinli dış gland dokusu meydana gelir. Daha sonra üretranın dorsal bölümünden epitelyal orijinli iç gland dokusu meydana gelir. Doğumda ise çoğunluğunu stromal hücrelerin oluşturduğu duktal sisteme sahip bir gland halindedir. Doğumdan 6–7 hafta sonrasına dek glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelyumda squamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklik fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Bu süre sonunda puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları altı ay kadar kısa bir sürede yaklaşık iki kat artar. Bu hızlı doku artışının nedeni glandüler dokudaki testosterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki

oranı azalmakta ve prostat erişkin formunu almaktadır. Kraniokaudal boyutu yaklaşık 4 cm, ön arka boyutu yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol boyutu yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşimli olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromüsküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir³. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfiz pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır⁴. Ters koni biçimindeki bezin tabanı mesane tabanına yaslanır ve bu yapı ile devamlılık içerisindedir. Apeksi ise inferiorda, ürogenital diaframın süperior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet inferolateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonviller Fasyası ile ayrılır⁵. Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vas deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfiz pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. İnferolateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile bunlarda mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Denonviller fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucu oluşur ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür³. Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller prostatın süperoposterior komşuluğunda mesane ve rektum arasında yer alan bir çift yapıdır. Epididimislerin devamı olan vas deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek birlikte ejakulator kanalları oluştururlar. Ejakulator kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde veru montanumun içinden prostatik üretraya açılırlar⁴.



Şekil 1: Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

Zonal Anatomi

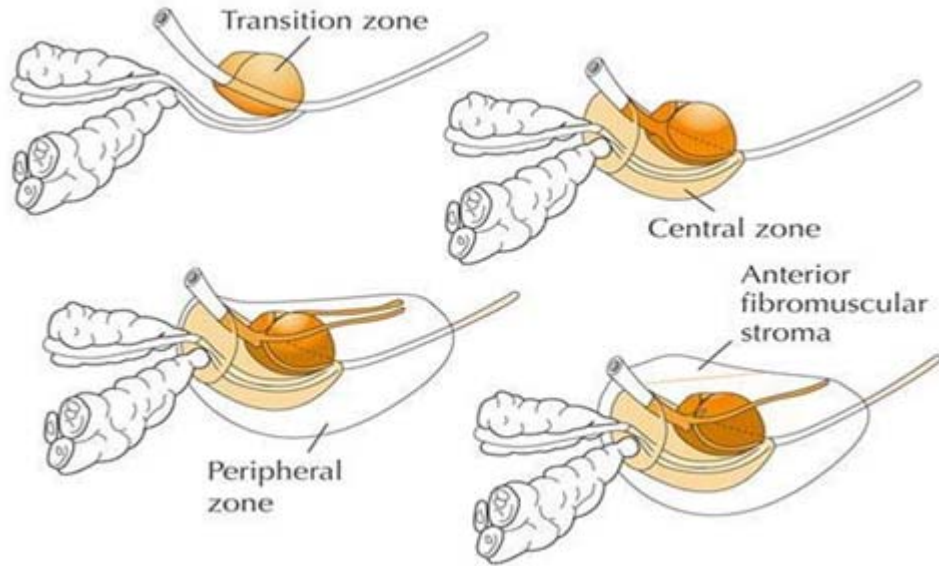
İlk olarak 1968 de McNeal' in daha sonra 1977'de Blacklock ve Boushill'in anatomik disseksiyon çalışmalarını yayınlamaları ile prostatın iç yapısı ile ilgili zonal anatomi kavramı gelişmiştir (Şekil 1). Bu sınıflama halen günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre prostat periferik zon, santral zon, transisyonel zon, anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkterik zondan oluşmaktadır^{6,7}.

Periferik zon, prostat glandüler dokusunun yaklaşık %70'ini oluşturur. Periferik zon baziste prostatın posterior bölümünü yapar. Apekse doğru ise anteriora uzanır ve apeks hizasında üretrayı tamamen çevreler. Periferik zonun glandüler kanalları verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi bu bölgede prostatik kapsülün ince oluşu ve hiç olmayışı nedeni ile anatomik olarak zayıf bir bölgeyi oluşturur. Periferik zon prostat kanserinin en sık kaynaklandığı zondur. Periferik zonu santral zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferik zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir.

Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha kompleks yapıları glandlardan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin esas kaynaklandığı zon olmakla birlikte prostat kanserinin %10'u bu zondan kaynaklanmaktadır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır.

Anterior fibromüsküler stroma, genellikle glandüler elemanlardan yoksun olan, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter veru montanumun süperiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır^{5,7,8}.

Santral zon glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %10'u santral zondan kaynaklanır. Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır^{9,10}.



Şekil 2: Prostatın zonal anatomisi

Vasküler Yapı

Arteriyel Kanlanma:

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Vezikal arter alt üretere ve vesikülo seminalislere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 pozisyonunda prostata girer. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir⁹.

Venöz Drenaj:

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni symphysis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür^{5,7}.

Lenfatik Drenaj:

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur. Prostatın çıkan bazı az sayıda lenfatikler ise sakral ve presakral lenf nodlarına dökülürler^{5,7}.

Nörovasküler Demet:

Kavernöz sinirlerin prostat ile ilişkisi cerrahi olarak önem taşır. Prostatik pleksustan geçtikten sonra kavernöz sinirler prostat damarları ile birlikte nörovasküler demet içinde ilerlerler. Bu demet prostatın posterolateralinde ve endopelvik fasyanın medialinde retroperitoneal bağ dokusu içinde yer alır⁵.

Histoloji

Prostat dokusu bağ ve kas dokusundan oluşan fibromusküler stroma ve bu yapı ile iç içe geçmiş olan epitelyal glandüler elemanlardan oluşur. Tubuloalveolar yapıdaki bez dokusu histolojik olarak bölgeleşme gösterir. Bez epiteli esas olarak tek katlı prizmatik ise de yer yer çok sıralı görünüş kazanır. Prostat taşlarının bulunduğu durumlarda izoprizmatik ve hatta yassı epitel karakterine geçer. Bez içinde çoğu yerde

epitelden lümene doğru villöz veya papiller uzantılar bulunur. Glandüler yapıların belirgin bazal membranları vardır ve birbirlerinden fibromusküler stroma ile ayrılmışlardır. Bu epitelyal glandüler yapılar yaklaşık 25 adet ekskretuar kanalla veru montanum ve mesane boynu arasındaki bölgede prostatik üretra tabanına açılırlar⁴. Prostatın epitelyal glandüler yapısının içinde 4 temel hücre grubu vardır:

1.Prostatik sekretuar hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluşturur. prostatik asit fosfataz ve prostat spesifik antijenin sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinilerinde değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar.

2.Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı, küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücreler gibi PAF ve PSA için boyanma göstermezler.

3.Transizyonel epitel: Ekskretuar kanallarda ve üretrada bulunur

4.Endokrin-parakrin hücreler: Normal prostatta az sayıdadır. Serotonin, kalsitonin ve somatostatin gibi çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur.

Fizyoloji

Prostat glandi içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalen yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriyostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'ın semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır. PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinaz olup molekül ağırlığı 33 kilodaltondur. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı , tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir markerdir.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testesteron prostatik hücrelere diffüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testesteronun önemli

bir kısmı 5 alfa redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestesterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar.

PSA Hakkında Genel Bilgiler

PSA:

Prostat spesifik antijen, temel olarak prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde üretilen 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir¹¹. Seminal plazmaya 0,5-2,0 gr/lt konsantrasyonunda salgılanan PSA semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1 milyon ng/ml) bulunmasına rağmen, dolaşıma geçen miktarı oldukça düşüktür. PSA ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstratlarında tespit edilmiş, 1979 yılında özellikleri tanımlanarak saflaştırılmış ve nihayet 1980 yılında serumda saptanmıştır^{12, 13, 14}. 1980'li yılların sonlarına doğru PSA yaygın bir şekilde klinik kullanıma girmiş ve prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir¹⁵.

PSA kromozom 19 üzerindeki genler tarafından kodlanır¹⁶. Yapısal olarak 237 aminoasit kalıntısı, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbohidrat içermektedir^{17, 18}. PSA kallikrein ailesinin bir üyesi olup kallikrein nomenklatüründe hK-3 olarak isimlendirilmekte ve ailenin diğer üyeleri olan hK-1 (pankreatik-renal kallikrein) ile %63, hK-2 (glandüler kallikrein) ile %80 sekans homolojisi göstermektedir. PSA kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır¹⁹.

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvıyı likefiye etmektir, ve bu nedenle PSA'nın fertilizasyonda bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir^{20, 21, 22}. PSA serumda temel olarak 3 ayrı moleküler formda bulunmaktadır: (1) Serbest form olarak 30 kDa ağırlığında, (2) Alfa-2-makroglobulin'e bağlı olarak 780 kDa ağırlığında (A2M-PSA), ve (3) alfa-1-antikimotripsin'e bağlı olarak 90 kDa ağırlığında (ACT-PSA).

Serbest PSA ile ACT-PSA'nın enzimatik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir. Serbest PSA ve ACT-PSA konvansiyonel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Fakat A2M-PSA immün-reaktif olmadığı için bu yöntemlerle saptanamaz, ancak yüksek PSA düzeyleri söz konusu ise immuno-blotting ile tespit edilmesi mümkündür. Dolayısıyla erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85'i ACT-PSA'dan, %5-30'u ise

serbest PSA'dan ibarettir. PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği ileri sürülmüşse de, ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanamamıştır^{23, 24, 25}. PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Toplam PSA'nın ortalama yarı ömrü 2,6 gündür. Serbest PSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klerens ile elimine edilebilir ve ortalama yarı ömrü 1,5 saattir^{26, 27}.

Prostat Kanseri Tanısında PSA

PSA'nın klinik kullanıma girmesinden bu yana lokalize prostat kanseri insidansı giderek artmıştır, çünkü hastalara erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün hale gelmiştir. Öte yandan PSA'nın prostat kanseri taramasındaki bu önemli etkisi, sonuçta klinik açıdan önemsiz sayılabilecek hastalıkların da, bir anlamda, gereksiz yere tedavi almasına yol açmıştır. Fakat yine de, PSA testi ile tanı alan klinik önemsiz tümörlerin oranı %20'yi geçmez ve günümüzde tespit edilen prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı lokalize safhada olan ve definitif lokal tedavilerle kür şansı bulunan tümörlerdir²⁸.

PSA'nın prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabileceğini ilk kez 1981 yılında Kuriyama ve arkadaşları ortaya koymuştur²⁹. Çeşitli çalışmalarda PSA eşik değerinin 4,0 ng/ml alınması durumunda testin en optimal duyarlılığa ve özgüllüğe yaklaştığı gösterilmiştir^{30, 31}. Eşik değer 4,0 ng/ml olarak kabul edildiğinde PSA'nın duyarlılığı %72 ile %90 arasında değişir^{32, 33, 34}. Fakat PSA'nın özgüllüğü yeterince yüksek değildir. Bunun sebebi, prostat kanseri ile ilişkisiz bazı faktörlerin serum PSA seviyesini etkileyebiliyor olmasıdır. Bu faktörler arasında PSA ölçümleri ile ilgili yöntemsel farklılıklar, hastanın yaşı, prostat hacmi, prostatı etkileyecek manipülasyonlar ve prostatik enflamasyon ilk akla gelenlerdir^{31, 35, 36, 37, 38}. Bu nedenle, eşik değer 4,0 ng/ml iken PSA'nın pozitif prediktif değeri %11 ile %45 arasında kalır^{32, 33, 39, 40}.

Serum PSA düzeyini etkileyen faktörler:

Serum PSA düzeyleri prostat kanserinden başka, hastaya bağlı çeşitli faktörlerden, ürolojik girişimlerden, kanser dışı prostat hastalıklarından ve bazı farmakolojik tedavilerden etkilenebilmektedir. Ejakülasyonun serum PSA seviyesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir, bu artış toplam, serbest ve yüzde serbest PSA düzeylerini etkiler^{41, 42, 43, 44}. Akut prostatit, subakut prostatit ve üriner retansiyonun da

serum PSA seviyesini etkilediği bilinmektedir^{41, 45, 46}. Prostat masajı sonrasında serum PSA düzeyi yaklaşık iki kat artar. Fakat parmakla rektal muayene sonrasında PSA'da saptanan artış ihmal edilebilir düzeylerde olduğu için klinik bir anlam taşımaz⁴⁷. Sistoskopinin, üretral kateterizasyonun ve prostat iğne biyopsisinin serum PSA düzeyinde klinik açıdan anlamlı yükselmelere neden olduğu unutulmamalıdır^{48,49}.

PSA'nın güvenilirliğini artırma amaçlı yöntemler:

PSA testinin, yukarıda değindiğimiz sebeplerle, prostat kanserinin ayırıcı tanısında %100 güvenilirliğe ulaşamaması, araştırmacıları bu testin güvenilirliğini ve özgüllüğünü artıracak farklı yöntemler bulmaya itmiştir. Normal serum PSA değerinde üst sınır genel olarak 4,0 ng/ml olarak kabul edilir. Ancak prostat kanserli olguların yaklaşık %20 kadarında serum PSA düzeyi 4,0 ng/ml'den düşüktür. Diğer bir deyişle, PSA değeri <4,0ng/ml olan her beş erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır⁵⁰. Fakat diğer taraftan, serum PSA değeri 4,0-10 ng/ml arasında olan erkelerden alınan biyopsilerde kanser tespit etme oranının yaklaşık sadece %25 olması da PSA'nın özgüllüğü konusunda akılları karıştırmaktadır. Bu nedenle, özellikle “gri bölge” olarak adlandırılan 4-10 ng/ml aralığında, PSA testinin güvenilirliğini desteklemek için yaşa özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artış hızı, serbest PSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Ancak unutulmaması gereken nokta şudur ki, PSA'nın özgüllüğü artırılırken kanser gözden kaçırma riski, duyarlılığı artırılırken de gereksiz biyopsi sayısı artmaktadır.

Yaşa özgü PSA:

Yaşla birlikte prostattaki BPH' lı dokunun çoğalması beraberinde volüm artışını getirdiği için standart PSA referans aralığı (0-4 ng/ml) hatalı yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle PSA değerindeki yaşa bağlı değişimler dikkate alınarak, prostat kanseri tanısında gençlerde duyarlılığı, yaşlılarda ise özgüllüğü artıracak daha etkili bir yöntem olarak “yaşa özgü PSA” ileri sürülmüştür. Irklara göre önerilen yaşa özgü PSA aralıkları aşağıda görülmektedir (Tablo 1). Beyaz ırkta PSA aralığı 0- 4 ng/ml olarak alınırsa genç erkek popülasyonunun sadece %1'i, yaşlı erkeklerin ise %15'i normal sınırların üzerinde değerlendirilir. Yaşa özgü PSA referans aralığına göre erkekler değerlendirildiğinde ise, genç erkeklerin %3'ü, yaşlıların ise sadece altındaki %9'u normal sınırlar üzerinde PSA değerine sahiptir. Bu yöntemle 60 yaşın kür şansı olan genç hastalara daha düşük evrelerde daha çok tanı konabilmekte, tedavinin gerekmediği yaşlı hastalarda ise daha az tanı konmaktadır.

Tablo 1: Yaşa özgü PSA (ng/ml) referans aralıkları ^{51, 52,56}

Serum PSA Düzeyleri İçin Yaşa Özgü Referans Aralıkları			
Yaş Aralığı(yıl)	Asyalı	Afrika Kökenli Amerikalı	Beyaz
40-49	0-2,0	0-2,0	0-2,5
50-59	0-3,0	0-3,0	0-3,5
60-69	0-4,0	0-4,5	0-4,5
70-79	0-5,0	0-5,5	0-6,5

Standart PSA aralığı, PSA'daki yaşla ve prostat hacmi ile birlikte görülen oynamaları göz önünde bulundurmaz. Yaşa özgü PSA referans aralığı PSA'yı 60 yaş altındaki erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki için ise daha özgül bir tümör belirleyicisi haline getirmeyi amaçlar. Ancak PSA değeri 2,6 ng/ml'nin üzerinde olsa da (sırasıyla) 3,5 ve 4,5 ng/ml'nin altında olan 50-59 ve 60-69 yaş arası tanı konmamış prostat kanserli hastaların, yaşam beklentilerinin uzun olmasına rağmen tedavisiz kalmaları bu yöntemin en önemli açığıdır.

PSA Dansitesi

PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda biyopsi ile kanser yakalama oranı yaklaşık %25-30'dur. Geri kalan hastalarda PSA yüksekliğinin en olası nedeni BPH'a bağlı prostat hacmindeki artıştır^{53, 54, 55}. Bu nedenle, serum PSA düzeyini prostat ağırlığına göre düzeltmeyi amaçlayan Benson ve arkadaşları tarafından PSA dansitesi (PSAD) yöntemi geliştirilmiştir⁵⁶. PSAD toplam PSA değerinin TRUS ile belirlenen prostat hacmine bölünmesi ile hesaplanır. Alınacak eşik değer konusunda görüş birliği olmamakla beraber, genel kabul gören yaklaşım, saptanan değer 0,15'in üzerinde olmasının prostat kanserini, 0,15'in altında olmasının ise benign hastalığı işaret ettiği yönündedir. PSA dansitesi için 0,15 eşik değer olarak alındığında, toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda prostat kanseri saptama oranı artmaktadır⁵⁷. Bunun yanında,

eşik değerin 0,15 olmasının yaklaşık %50 olguda prostat kanseri tanısının atlanmasına yol açacağı da öne sürülmüştür⁵⁵.

Ölçümdeki subjektiflik nedeniyle TRUS ile yapılan prostat hacmi ölçümlerinde %10-30 oranında farklı sonuçlar elde edilmesi, prostat konfigürasyonundaki bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, yaşla birlikte PSAD değerinde görülen oynamalar ve BPH dokusundaki epitel/stroma oranının hastadan hastaya değişiklik göstermesi gibi faktörler nedeniyle PSA dansitesinin yararlılığı tartışmalıdır⁵⁷.

PSAD'nin yararlılığı konusundaki bu şüpheler nedeniyle, Kalish ve ark. daha detaylı bir yöntem olan "transisyonel zon PSA dansitesi"ni tanımlamıştır. Bu yöntemde TRUS ile ölçülen transisyonel bölge hacmi esas alınmaktadır. PSA/TZ değeri 0,35'in üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur⁵⁸.

PSA velositesi:

PSA, prostat kanserli olgularda benign hiperplazide olduğundan daha hızlı yükselir. Bu nedenle, PSA'nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızını temel alarak prostat kanserli olguların benign hiperplazili olgulardan ayırt edilmesini amaçlayan bir yaklaşımla PSA velositesi tanımlanmıştır. En az altı ay aralarla alınan üç PSA örneğine ihtiyaç olduğu için, PSA velositesi 18-24 aylık bir takip gerektirir. İlk tanımlandığı çalışmada 0,75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışının %72 duyarlılık ve %95 özgünlükle prostat kanserini öngördüğü bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml'nin üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir⁵⁹, ⁶⁰. Hesaplanmasının zor olması, PSA'nın kansere özgü olmaması, uzun bekleme ve takip süresi gerektirmesi nedeniyle hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek olması, PSA velositesinde yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi gibi sebeplerle bu yöntemin kullanımı çok yaygınlaşamamıştır.

Serbest PSA:

Serumda PSA'nın yaklaşık %5'i serbest formda bulunur ve serbest PSA'nın serum toplam PSA'sı içindeki yüzdeler oranı prostat kanserli olgularda düşüktür. Serbest PSA ölçümü toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/ml) hastalarda ise özgünlüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Prostat kanserinin saptanmasında serbest PSA'nın kullanımı ile ilgili

çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda farklı “serbest/toplam PSA” oranları (SPSA%) kullanılmış olmasına karşın, %19-64 arasında negatif prostat biyopsisinin önlenilebileceği gösterilmiştir. Örneğin eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, toplam PSA seviyesi 4-10 ng/ml arasında olan olgularda gereksiz biyopsi insidansı %20 oranında azalmakta ve %95 kanser saptama oranı elde edilmektedir⁶¹. Yaş ve prostat hacmi SPSA% değerini bağımsız olarak etkileyebilir, serbest PSA'nın yaşla artabileceği gösterilmiştir. Prostat hacmi de serbest PSA değerini ve kullanılacak eşik değerlerin seçimini etkileyen bir parametredir.

Kompleks PSA:

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halde bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir. Kompleks PSA'nın toplam PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda serbest PSA'ya benzer bir özgünlük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür^{61, 62, 63}.

Prostat Kanseri

İnsidans ve Epidemiyoloji:

Prostat kanseri; Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir^{64, 65, 66, 67}. Dünyada görülen en yaygın altıncı kanserdir ve erkeklerdeki üçüncü en sık görülen kanser tipidir. 2008 yılında ABD'de 186.320 yeni prostat kanser vakası ve 28.660 hastanın da prostat kanserinden ölmesi beklenmektedir⁶⁶. Prostat kanseri, erkeklerdeki tüm kanserlerin % 9.7' sini oluşturmaktadır. Ülkemizdeki insidansı ile ilgili net veriler mevcut.değildir. ABD'de prostat kanseri insidansı yıllık olarak; 1975-1985 yılları arasında %2,3, 1985-1989 yılları arasında %6, 1989-1992 yılları arasında %18,4 artış gösterirken; 1992-1995 yılları arasında ise %14 azalma göstermiştir⁶⁸. ABD' de yapılan araştırmalarda Afrikalı Amerikan erkeklerinde prostat kanseri insidansının, beyazlardan yüksek olduğu saptanmıştır. Asya kökenli Amerikan erkeklerinde ise sıklık en azdır⁶⁹.

Risk Faktörleri:

Yaş: Prostat kanseri ileri yaş erkeklerin hastalığı olup, yeni tanı konmuş hastaların %75' inden fazlası 65 yaşın üstündedir^{63, 64, 69}. 85 yaşında, prostat kanseri riski tüm dünyada % 0.5-20 arasında değişir. Otopsi çalışmaları sonuçlarına göre; 30

yaşındaki erkeklerin % 30' u, 50 yaşındaki erkeklerin %50' si ve 85 yaş üstündeki erkeklerin büyük çoğunluğu histolojik (latent) prostat kanserine sahiptir. 50 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri teşhisi %1' in altındadır⁶⁶. Japonlarda ve Amerikan beyaz popülasyonunda, prostat kanserinin histolojik formunun yaşla uyumlu insidansı hemen hemen aynı iken, Amerika'ya göçen Japonlarda insidans giderek artmakta ancak Amerika'da doğanların oranına hiçbir zaman yaklaşmamaktadır. Ayrıca Asya'daki diyet batılılaştıkça prostat kanseri insidansı dünyanın bu bölgesinde artma göstermektedir⁶³.

Coğrafi Özellikler: Prostat kanseri insidansı etnik popülasyonlar ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Asya'da, özellikle Çinlilerde ve Japonlarda (yıllık olarak 1.9/100.000) düşük oranda saptanırken; Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde yüksek orandadır (yıllık olarak 137/100.000)^{63, 65, 66}.

İrk: Siyah ırkta görülme oranı beyazlara göre yaklaşık bir buçuk kez daha fazladır^{63, 64}.

Heredite ve Genetik: Prostat kanserinin başlangıç ve ilerlemesine yol açan spesifik nedenler henüz bilinmemesine rağmen, genetik ve çevresel faktörlerin bu hastalığın oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Prostat kanseri gelişme riski etkilenen akrabaların sayısı ve onların teşhis anındaki yaşı ile ilişkilidir. Birinci derece akrabaların birinde mevcutsa risk 2 kat, iki-üçünde mevcutsa risk 5-11 kat artmaktadır. Prostat kanseri için güçlü aile hikayesi olan erkekler, daha erken yaşta hastalık geliştirmeye eğilimlidirler^{64, 66, 69}. Prostat kanserlerinin %10'unun kalıtsal olduğuna inanılmaktadır^{64, 69}. İsveç ve ABD' de yaşayan, prostat kanseri açısından yüksek riskli 91 ailenin genetik incelemesi, 1. kromozomun uzun kolunda bir major hassasiyet bölgesi (1q24-25) bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu kişilerde prostat kanseri daha erken yaşta görülmektedir^{63, 69}.

Hormonal Faktörler: Prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesi androjenlerden etkilenir. Medikal veya cerrahi kastrasyon ile testosteronun kesilmesi sonucu tümör geriler^{63, 64, 66}. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozunu düzenler. Prostat kanseri riski, yüksek plazma IGF-I düzeyi ile doğru orantılıdır^{66, 69}.

Diyet: Latent veya histolojik prostat kanserinin, klinik kansere dönüşümünde diyetin rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur⁶⁹. Yüksek miktarlarda alfa-linolenik asit (poliansatüre yağ asitidir, sebzelerde ve süt ürünlerinde bulunur) ve

kalsiyum (Ca) alımının prostat kanseri ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. Günlük 600 mg veya daha fazla Ca alan kişilerde, günlük 150 mg veya daha az Ca alan kişilere göre, ilerlemiş ve metastatik kanser riski daha yüksektir⁶⁶. Kırmızı etin fazla tüketimi prostat kanseri ile ilişkilidir. Yüksek ısıda pişirme, heterosiklik aminler gibi çok güçlü karsinojenlerin oluşumu ile sonuçlanır⁶⁶.

Asya ülkelerinde prostat kanserinin düşük oranda görülmesi, diyetle yüksek oranda fitoöstrojen (özellikle flavinoidler) alımıyla açıklanabilir. Soya yüksek oranda fitoöstrojen içerir ve prostat kanseri riskini azaltır. Domates bazlı ürünlerin sık alımı da prostat kanseri riskini azaltır. Domates karotenoid ve potent antioksidan olan lycopene içerir. Lycopene, prostatın oksidatif hasarında bir azalma yapar^{66, 69}. Selenyum tümör oluşumunu; antioksidan etki, immün sistemin uyarılması, apoptozun indüklenmesi ve testosteron oluşumunu inhibe etmesiyle engeller. Bir çalışmada vitamin E (alfa-tokoferol) alan hasta grubunda, almayanlara göre prostat kanser insidansı ve mortalitesinde azalma saptanmıştır^{63, 66, 69}.

Klinik Özellikler:

Prostat kanseri erken dönemde nadiren semptom oluşturur. Mikroskobik kanserler asemptomatiktirler. Otopsilerde veya BPH gibi nedenlerle çıkarılan prostat dokusunda tesadüfen tespit edilirler. Prostat kanserlerinin çoğu üretradan uzakta periferde oluşur ve bu yüzden üriner semptomlar geç görülür. Lezyon, rektal muayenede şüpheli nodül veya yükselmiş serum prostatik spesifik antijen (PSA) düzeyi ile tespit edilir. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda; idrar yapmada zorluk, dizüri, sık idrara çıkma ve hematüri gibi üriner semptomlar görülebilir⁶³.

Dikkatli dijital rektal muayene ile, bazı posterior lokalizasyonlu prostat kanserleri erken tespit edilebilmekle birlikte, duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat kanser tanısındaki esas rolü; diagnostik kullanımından ziyade biyopsi alımında yol gösterici olmasıdır⁶³. TRUS, 5 mm'ye kadar olan hipoeoik prostat tümörlerini saptayabilmesine rağmen, izoeoik olanların %30 kadarını tespit edememektedir⁶⁴. Kesin tanı için transperineal veya transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi gereklidir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile lenf nodundaki mikroskopik metastazlar tespit edilemediği için bir çok merkez evreleme için pelvik lenfadenektomi kullanır. PSA prostat kanserinin tarama, tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir⁷⁰. Serum PSA yüksekliği, ilerlemiş kanserde olduğu gibi lokalize kanserde de görülebilir⁶³. Kanserli

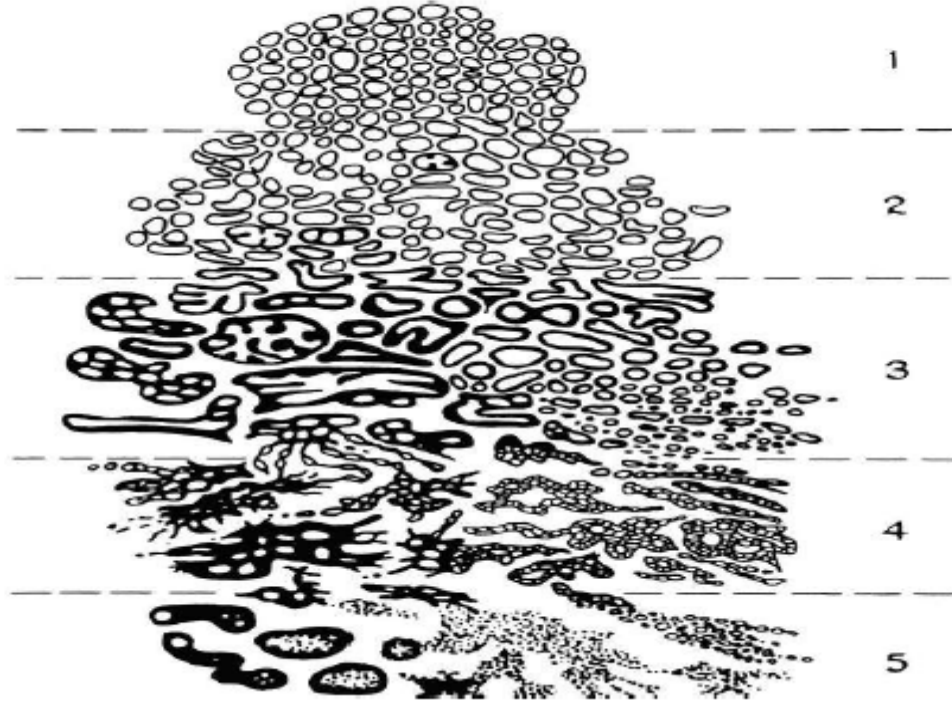
prostat dokusu, normal postat dokusuna göre yaklaşık 10 kat daha fazla PSA oluşturabilmektedir⁶⁴. Lokalize prostat kanserli hastaların %20-40' ı 4.0 ng/mL veya daha az PSA değerine sahiptir^{63, 64, 70}.

Histolojik Dereceleme

Gleason sisteminde alınan doku örneklerinde, en sıklıkla ve ikinci en sıklıkla gözlenen glandüler paternler belirlenir. Primer ve sekonder paternlerin ikisinde prognozda etkili olduğu düşünüldüğünden, Gleason skoru her iki paternin toplanmasıyla elde edilir. Dolayısıyla Gleason skoru en düşük 2 (1+1) ve en yüksek 10 (5+5) arasında değişir. Gleason skoru 2-4 iyi, 5-7 orta ve 8-10 kötü derecede diferansiye tümörleri gösterir (Şekil 4)

Derece	Açıklama
1	Uniform, tek, ayrı, sırt sırta vermiş, orta hacimli glandların oluşturduğu, nisbeten iyi sınırlı nodül.
2	Çok az miktardaki stroma ile ayrılan tek, ayrı, daha az uniform glandlar. Tümörün kenarı daha düzensizdir.
3A	Genellikle düzensiz olarak ayrılan tek tek, ayrı ve daha fazla değişken boyutta olan glandlar. Sırt sırta vermiş olabilir.
3B	3a gibidir. Fakat çok küçük glandlar veya küçük hücre kümeleri.
3C	Papiller veya kribriform yapıdaki tümörün keskin ve düzgün sınırlı yuvarlak kitlesi (papiller intraduktal tümör).
4A	Düzensiz kenarlı, düzensiz infiltran, birleşmiş glandüler tümör.
4B	4a gibi, daha büyük soluk hücrelerle birlikte (hipernekrotik).
5A	Genellikle santral nekrozla birlikte olan, keskin sınırlı kribriform patern ve solid tümör kiteleri (komedokarsinom).
5B	Anaplastik karsinomun düzensiz kitlesi. (Adenokarsinom olarak yeterli gland oluşumu veya vakuoller tesbit edilir.)

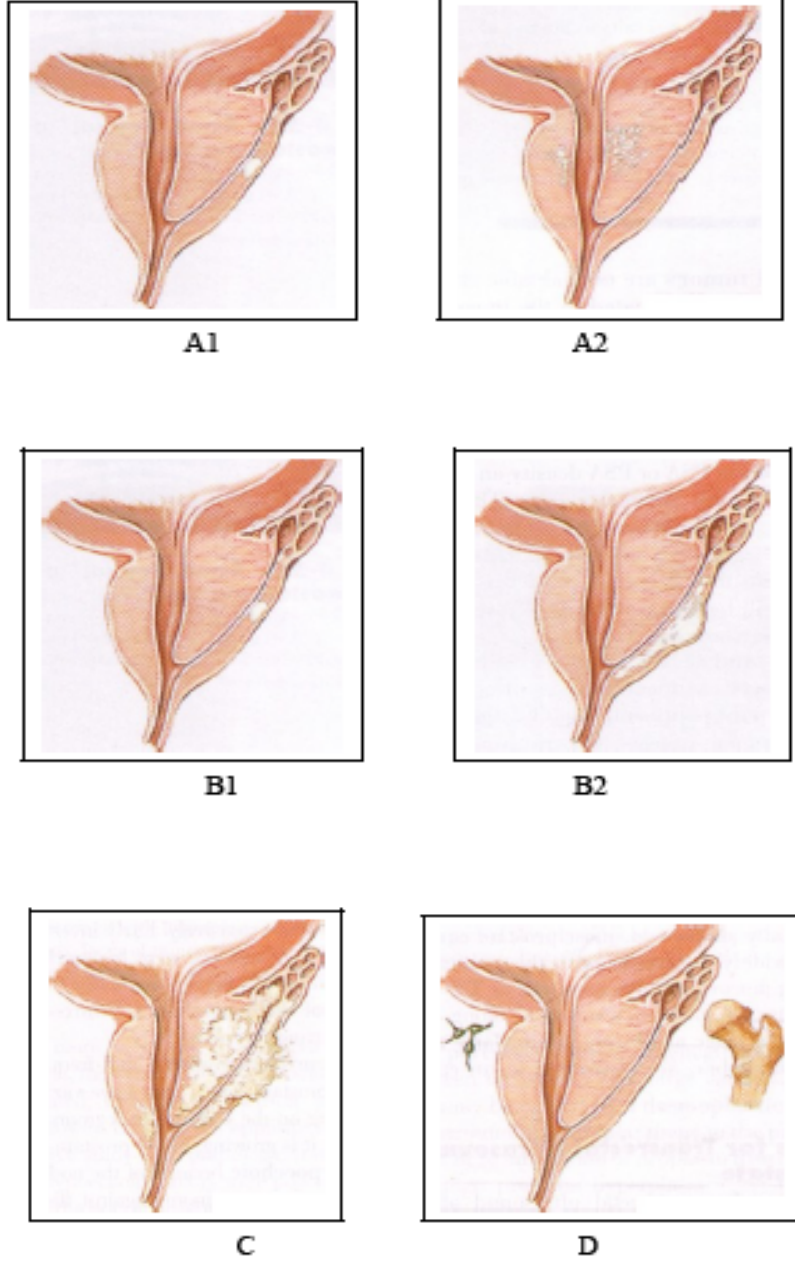
Şekil 3: Gleason Derecelemesi



Şekil 4: Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı

Klinik Evreleme:

Evreleme; klinik muayene, yardımcı tanı yöntemleri ve muayene bulgularına göre yapılır. Klinik evreleme, uygun tedavinin seçimi için önemlidir. Günümüzde iki farklı evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlar ABD'deki birçok klinikte kullanılan ABCD sistemi (Jewet-Withmore sistemi) (Şekil 5) ile IUAC (İnternational Union Against Cancer) tarafından ortaya konulan TNM sistemidir. Bu iki temel yöntemin kriterleri Şekil 6 ve Şekil 7' de ayrıntılı olarak verilmiştir. Prostat bezi içerisinde kanser dokusu tespit edildikten sonra tümörün evrelendirilebilmesi için, prostat bezi içindeki kanser dokusunun boyutları ve volümü tayin edilmelidir. Daha sonra, periprostatik invazyonun değerlendirilmesi amacıyla prostat kapsülü, ejakülatuar kanallar, nörovasküler demetler, seminal veziküller, periprostatik yağ dokusu, periprostatik /iliak ve paraaortik lenf nodları, iskelet ve diğer sistemlerdeki metastazlar açısından değerlendirilmelidir.



Şekil 5: Jewett-Whitmore sınıflamasına göre prostat kanseri

JEWET-WHITMORE SINIFLAMASI	
A- Nonpalpabl kanser	A1 < 5% doku ve Gleason > 7
	A2 > 5% doku ve Gleason > 7
B-Palpabl nodül	B1 < 1,5 cm boyut
	B2 > 1,5 cm boyut, prostatik kapsül ile sınırlı
C- Lokal invazyon	C1 Tek veya her iki sulkus invaze
	C2 Vezikula Seminalis tabanı invaze
	C3 V. Seminalis ve/veya komşu yapıları aşmış
D- Metastaz	D1 Bölgesel lenf nodu metastazı
	D2 Uzak metastaz

Şekil 6: Jewet-Whitmore sınıflaması

TNM SINIFLAMASI	
Primer tümör (T)	
Tx	Tümörün değerlendirilemediği olgular
T0	Tümöre ait hiçbir bulgunun olmadığı olgular
T1	Palpasyon yada görüntüleme yöntemleriyle klinik olarak saptanamayan olgular
T1a	Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azından insidental histolojik saptanan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental histolojik saptanan tümör
T1c	İğne biyopside saptanan tümör (örn. Yüksek PSA değeri nedeniyle)
T2	Prostata sınırlı tümör
T2a	Tek lobu tutan tümör
T2b	Her iki lobu tutan tümör
T3	Prostat kapsülünü aşan tümör
T3a	Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı)
T3b	Vezikula Seminalis tutulumu
Bölgesel Lenf Nodülleri (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilemediği olgular
No	Bölgesel lenf nodu metastazı bulunmayan olgular
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastazın değerlendirilemediği olgular
Mo	Uzak metastazı olmayan olgular
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodülü
M1b	Kemik
M1c	Diğer bölgeler

Şekil 7: TNM sınıflaması

Prognostik Faktörler:

Evre: Tümör invazyonunun prostat kapsülü içine veya kapsül boyunca yayılımı, yüksek tümör derecesi, büyük tümör volümü, lenf nodu metastazının varlığı ve makroskopik olarak görülüyor olması kötü prognoz ile birlikte dir^{64, 70, 71}.

Derece: Prostat kanser derecesi ile evre, hastalığın lokal boyutu, lenf nodu metastazı, kemik metastazı, çeşitli tedavilere cevap arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur^{64, 71, 73}. Gleason skoru 2-4 düşük, gleason skoru 8-10 yüksek biyolojik malignite gösteren tümörlerdir^{64, 65}.

Cerrahi Sınırlar: Pozitif cerrahi sınır ile tümör progresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu tesbit edilmiştir⁶⁴.

Tümör volümü: Morfometrik tekniklerle ölçülen tümör volümü; Gleason derecesi, kapsül invazyonu, cerrahi sınırlar, vezikula seminalis invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur^{64, 65, 71}. 0.5 cm²' den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılım nadirdir. 4 cm²' den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı veya vesikula seminalis invazyonu nadir olarak görülür. Tümör volümü derece ile de orantılıdır. Tümörün lokalizasyonu ve derecesi tümörün etkisini kontrol eder. Örneğin transizyonel zon tümörleri, periferal zon tümörlerine göre daha büyük volümlerle prostat dışına yayılır.

Yaş: 35 yaşın altındaki hastalar kötü diferansiyasyon ve çok agresif davranışla karakterize olsa da; hasta yaşı önemli bir prognostik parametre olarak görülmemektedir⁶⁴.

İrk: Daha ileri evrede tesbit edilmesinden dolayı, siyah erkeklerde ölüm oranı beyaz erkeklere göre iki kat daha fazladır. Evre ve derecelerine göre incelendiğinde her iki ırkta da sağkalım oranı belirgin farklılık göstermemektedir⁶⁴.

Serum PSA düzeyleri: Tümör volümünün, tümör yaygınlığının ve tedaviye yanıtın indirekt göstergesi olan serum PSA düzeyinin prostat karsinomunun prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir^{64, 72, 73}. İleri evre hastalığı olanlar daha yüksek derece ve daha yüksek volüme sahiptir, tümörün gramı başına oluşturdukları PSA miktarı daha azdır.

PAP ve PSA immünoreaktivitesi: Dokularında PAP ve PSA immünoreaktivitesi zayıf olan veya gösterilemeyen prostat karsinomlu vakalar, daha agresif davranış gösterirler^{62, 72, 73}.

Perinöral invazyon: Perinöral invazyon, prostat karsinom tanısında değeri zamanla anlaşılan bir göstergedir, fakat prognostik değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar

rezeksiyonda gösterilen ekstraprostatik yayılımın, radikal prostatektomiden sonra gösterilen tümör progresyonu ile korele olduğunu tesbit etmişlerdir⁶⁴. Prostatın periferik zon adenokarsinomları prostat dışına perinöral boşluk aracılığıyla yayılır. Perinöral invazyon tek başına kötü prognoz oluşturmaz. Çünkü perinöral invazyon sadece tümörün azalmış dirençle birlikte bir bölgede yayılmasıdır, lenfatik içine invazyon değildir^{64, 65}. İğne biyopsisinde perinöral invazyon varlığı, prostatektomi spesmeni içindeki tümörde kapsüler penetrasyon için spesifik bir belirleyicidir⁷¹.

Lenfovasküler invazyon: Radikal prostatektomide vasküler invazyon nadiren tesbit edilir. 4 cc' den küçük tümörlerin sadece %7' sinde görülür. Radikal prostatektomide saptanan vasküler boşluklara yayılım ile Gleason skoru, ekstraprostatik yayılım, vesikula seminalis tutulumu ve tümör progresyonu ilişkili bulunmuştur^{64, 65}.

Prostata spesifik membran antijeni (PSMA) : Prostata spesifik membran antijeni prostat kanseri için nispeten yeni bir belirleyicidir. Hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli olan primer ve metastatik prostat kansinomlarına ek olarak, intraepitelyal neoplazmların çoğu tarafından salınır. Günümüzde PSMA'nın prostat kanserlerindeki prognostik belirleyici olarak rolü belirsizdir. Oldukça kötü diferansiyasyon ve metastatik kanserlerden salınır, fakat lenf nodu metastazı, vesikula seminalis invazyonu ve ekstraprostatik yayılım ile korele değildir^{70, 71}.

Nöroendokrin özellikler: Nöroendokrin diferansiyasyonlu prostat kansinomuna ek olarak nöroendokrin hücreler, prostatik duktus ve asinusun komponentleridir.

Nöroendokrin özellikler kötü diferansiyasyon, kötü prognoz ve hormonal tedaviye dirençle birlikte^{64, 70}.

Androjen–reseptör durumu: Prostat kanserinde androjen reseptör ekspresyonu heterojendir. İmmünohistokimyasal olarak androjen reseptörleri tespit edilemeyen tümörlerde prognoz daha kötüdür. Metastatik prostat kansinomunda androjen-reseptör geninde mutasyonlar saptanmıştır ve bunlar androjen bağımsız tümörlerdir^{64, 71, 74}.

DNA flowsitometri durumu: Görüntüleme veya flowsitometri ile saptanan tümör anaploidisi hem yüksek Gleason skoru, hem de daha yüksek lokal ve uzak yayılımla ilişkilidir. DNA flowsitometri durumu güçlü bir prognostik belirleyicidir, fakat klinikteki rolü tartışmalıdır^{64, 70, 71, 73}.

Kromozomal anormallikler: Klonal karyotipik anormalliklere sahip hastalar, normal karyotiplilere göre daha kısa yaşam oranına sahiptir⁶⁴.

p53 tümör süpresor gen: p53 geni hücre büyümesini ve transformasyonunu baskılayan en önemli tümör süpresor genidir. G1 fazını bloke ederek hücre proliferasyonunu inhibe eder. p53 genindeki mutasyonlar (kromozom 17'nin kısa kolunda lokalizedir) kanserlerdeki en yaygın değişikliktir. p53 fonksiyon kaybı ile hücre siklusu ve DNA replikasyonu bozulur. Defektif DNA tamiri ve selektif büyümenin kazanılması, tümör oluşumu ve pograsyonu ile sonuçlanır^{64, 70, 74}. Prostat kanserinde p53 mutasyonları genelde seyrekdir. Fakat ileri evrede ve yüksek dereceli, metastatik prostat tümörlerinde daha siktir^{71, 73}.

Ras onkogeni: Ras onkogen p21'in ekspresyonu, nükleer anaplazi derecesi, mikroskopik derece ve prognoz ile ilişkili görülmektedir. Erken prostat kanserlerinde nadir bir bulgudur. Tümör derecesi yükseldikçe ras onkogen ekspresyonunun arttığı tesbit edilmiştir. Bu onkogenin ekspresyonu bağımsız prognostik parametre olarak kabul edilmemektedir^{63, 64, 72}.

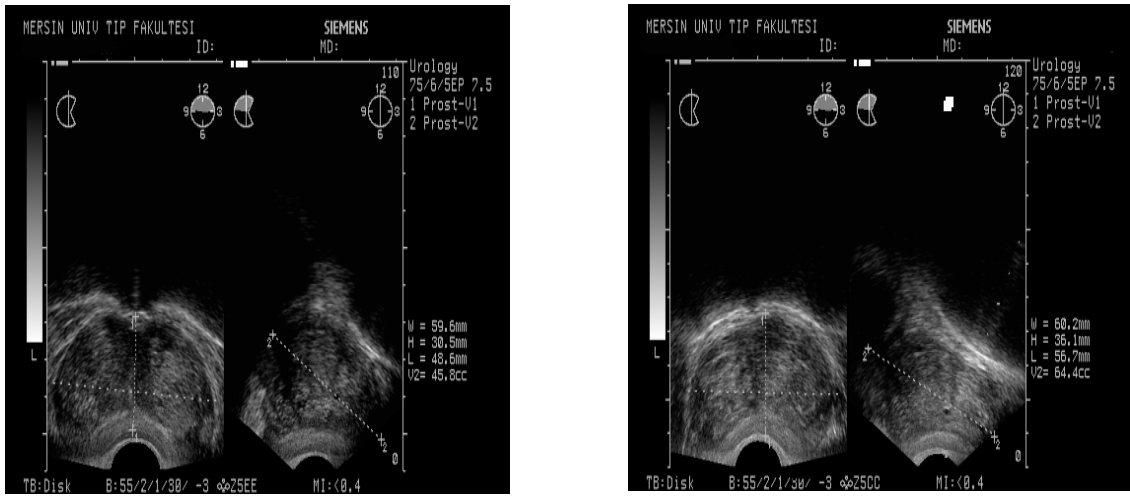
Apoptozis: Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü prostat kanserinin tedaviye cevabı ve prognozu için önemli bir faktör olabilir. bcl-2 proteini apoptotik yolu durdurur, hücre proliferasyonunda artışa ve hücre ölümünde azalmaya neden olur. Normal prostat dokusunda bcl-2 glandın bazal hücre tabakasından salınır, sekretuvar hücrelerden salınmaz. Hormon dirençli prostat kanserinde bcl-2'nin ekspresyonu belirgin olarak artmıştır. Bu proteinin yükselmiş düzeyleri prostat kanser hücrelerine çevreden ve androjenlerden bağımsız yaşama yeteneği kazandırır^{70, 73, 74}. Bu onkoprotein pozitifliği istatistiksel olarak prostat karsinomunun rekurrensi ile ilişkili olabilir⁶⁴.

Epitelyal kadherinler: Kanser hücrelerinde normalde mevcut olan hücre-hücre etkileşimi kaybolmuştur. E-kadherin, adhezyon proteinlerinden biridir. Kromozom 16q23'de haritalanır ve prostat kanserinde allelik kayıp bölgesidir. Prostat kanserinde özellikle kötü diferansiye tümörlerde E-Kadherin ekspresyonu belirgin olarak azalmıştır^{70, 71, 74}.Dolaşımdaki tümör hücreleri: RT-PCR tekniği ile dolaşımdaki PSA oluşturan tümör hücrelerinin saptanması, tümör rekürrensini ve tümörün prostat glandına sınırlı olmama ihtimalinin yüksekliğini gösterebilir^{64, 73}.

Diğer moleküler genetik markerlar: Distal 8q, p21-waf1, p27-kip1, p34-cdc-2, p120, çeşitli siklinler ve katepsin-D gibi genetik moleküler belirleyiciler prostat karsinomuna prognostik değer kazandırabilir⁶⁴.

TRUS İle Normal Prostat Anatomisi

TRUS ile elde edilen prostat görüntüleri, prostat glandının mikroskopik anatomisi ile ilişkilidir. Ekojeniteyi belirleyen, glandda var olan epitelyal doku ile glandüler doku oranıdır. Santral zon ve periferik zonun benzer mikroskopik anatomisi nedeniyle birbirinden net olarak ayırt edilebilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle santral ve periferik zonlar genelde, glandın posterior kısmında üniform bir eko paternine neden olurlar. Transizyonel zonlar ise, mikst eko paterni göstermekte olup proksimal üretrayı çevreleyen preprostatik sfinkter, hipoekoik olarak görülür.



Şekil 8: Normal prostat TRUS görüntüleri

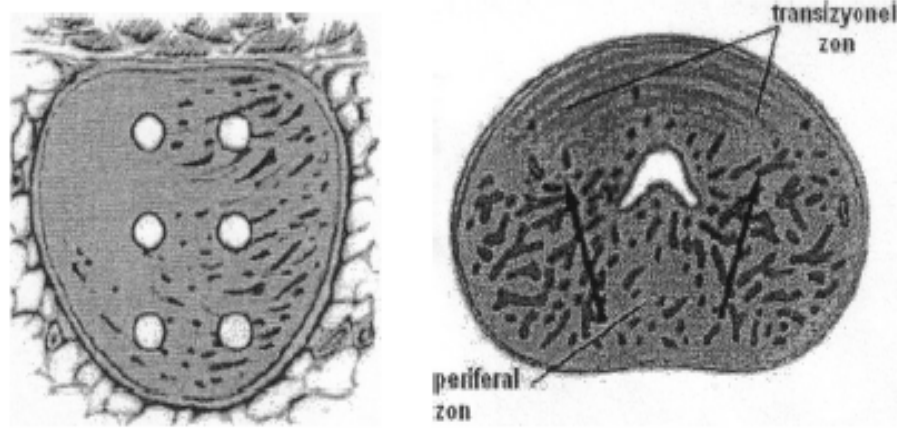
TRUS Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Konvansiyonel prostat biyopsileri, parmakla muayene sırasında transperineal veya transrektal olarak iğnenin glanda yönlendirilmesi ile yapılmıyordu. TRUS eşliğinde ilk biyopsi, "axial rotating" prob kullanılarak transperineal olarak uygulandı. Transperineal biyopsilerde, katedilen mesafenin uzak olması, manüvasyonları güçleştirmekte, hastalar perine hassasiyetine bağlı rahatsızlık duymakta ve işlem uzun sürmektedir. Biyopsi sırasında, mesafenin kısa olması, hareket serbestliği, rektumun duyarlılığının az olması ve işlemin kısa sürmesi nedeniyle transrektal biyopsi tercih edilmektedir.

TRUS eşliğinde biyopsi endikasyonları:

1. PRM'de nodül, endürasyon ve sertlik
2. Yüksek PSA ve/veya PSA dansitesi
3. TRUS'da kanser şüpheli lezyon
4. Primeri bilinmeyen kemik metastazlarında başka yöntemlerle sonuç alınamaması
5. Transüretal prostatektomi (TUR-P) materyalinde insidental prostat kanser tanısı alan vakaların rezidü tümör yönünden değerlendirilmesi

TRUS'un çeşitli klinik endikasyonları arasında en az tartışmalı olan, prostattaki şüpheli bir lezyondan biyopsiye rehberlik yapmasıdır. Bir zamanlar prostat kanserinin çoğu palpe edilebilir ve bunlardan parmak kılavuzluğunda kolaylıkla biyopsi alınabilirken, palpe edilemeyen hastalığa doğru evre kayması, prostattan daha sistemli bir şekilde örnek alınmasını gerekli kılmıştır. Prostat biyopsisine kılavuzluk için ultrasonografi kullanılması, benimsenen bir standart haline gelmiştir. Yalnızca parmakla yönlendirilen biyopsinin duyarlılığı %74 iken, Renfer ve arkadaşları, TRUS kılavuzluğuyla birlikte kullanıldığında %14'lük bir iyileşme olduğunu göstermiştir⁷⁵. Tek başına kullanıldığında, hastalığın ultrasonografideki görünümleri ve kanserli hipoekoik lezyonları selim olanlardan ayırt etmedeki özgüllüğünün az olması nedeniyle, TRUS'un prostat kanserini saptama yeteneği sınırlıdır. Erken tümörlerin çoğu izoekoiktir ve selim prostat dokusundan iyi ayırt edilemez⁷⁶. PSA'nın kanser tanısında kullanılmaya başlanmasından sonra, palpe edilemeyen hastalık insidansının giderek artmasıyla TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi tüm prostattan sistemli olarak örnek alınmasına olanak vermiştir. İlk kez Hodge, Stamey ve arkadaşları tarafından tanımlanan altılı, parasagittal TRUS kılavuzluğunda biyopsi tekniği, parmakla yönlendirilen prostat biyopsisi, sadece hipoekoik lezyonlardan TRUS kılavuzluğunda biyopsi ve rastgele dört kadran TRUS kılavuzluğunda biyopsi gibi eski yaklaşımlardan daha yüksek kanser yakalama oranları sağlamıştır. Hodge ve arkadaşlarının tanımladığı ilk standart, parasagittal düzlemde bezin her iki taban, orta ve tepe bölgelerinden altılı biyopsi alınmasıdır (Şekil 9).

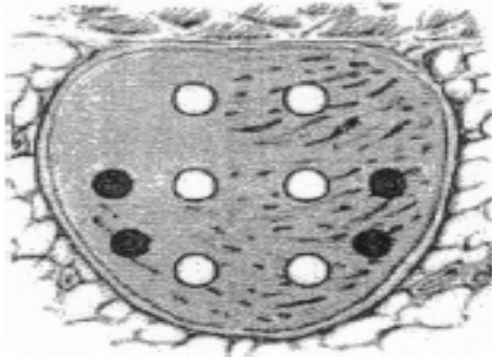


Şekil 9: Geleneksel 6'lı teknik

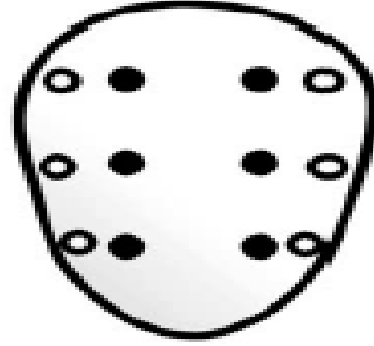
TRUS kılavuzluğunda altılı tekniğin kanser saptama oranı, PSA düzeyi 4-10 ng/ml olan hastalarda %20-30 ve PSA düzeyi 10 ng/ml üzerindeki hastalarda %50-76 arasında değişmektedir⁷⁷. Keetch ve arkadaşları, PSA düzeyleri 4-20 ng/ml arasındaki erkeklerde, prostat kanseri bulunma olasılığının yaklaşık %25 olduğunu bildirmiştir. Biyopsi sonucu negatif gelen aynı grup hastalara ikinci altılı biyopsi uygulandığında %20'sinde kanser saptanmıştır⁷⁷.

PSA düzeyleri 10 ng/ml'den fazla olan hastalarda, yalancı negatif altılı prostat biyopsisi insidansı %20 ila %40 arasındadır ve birçok etmenden etkilenmektedir. Biyopsi periferik zon tümörlerini kaçırırsa, periferik zondan yeterli örnek alınmazsa ya da izole bir transizyonel zon tümörü kaçırılırsa bu hatalar oluşabilir. Uzzo ve arkadaşları altılı biyopsilerin, özellikle büyük prostat bezleri için uygun olmadığını ve tahmini hacmi 50 ml'nin üstünde olan prostatlarda ek biyopsi alınması gerektiğini belirtmişlerdir⁷⁸. Altılı parasagittal biyopsi ile prostattan alınan örneğin yeterli olamayabileceğinin gözlenmesi üzerine, laterale yönlendirilmiş biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. İlk kez, periferik zondan alınan örnek miktarını arttırmak amacıyla biyopsi düzenlemesini laterale kaydırmayı öneren, Stamey ve arkadaşları olmuştur⁷⁹. Chang ve arkadaşları tek başına altılı biyopsi ile kanser saptama oranına göre periferik zondan alınan ek biyopsilerle %44'lük bir artış sağlamışlardır⁸⁰. Bauer ve arkadaşları altılı biyopsi ile iki taraflı, laterale yönlendirilmiş orta ve apex bölge biyopsilerin birleştirildiği, 10 kor biyopsi kalıbını savunmuşlardır (Şekil 10). Laterale yönlendirilmiş biyopsinin değeri çok sayıda araştırmacı tarafından da doğrulanmıştır. Eskiçorapçı ve arkadaşları, 303 hasta üzerinde

yaptıkları çalışmada standart altılı biyopsilere göre, laterale yönlendirilmiş biyopsi tekniği kullanarak kanser saptama oranında %25'lik artış sağlamışlardır⁸¹.

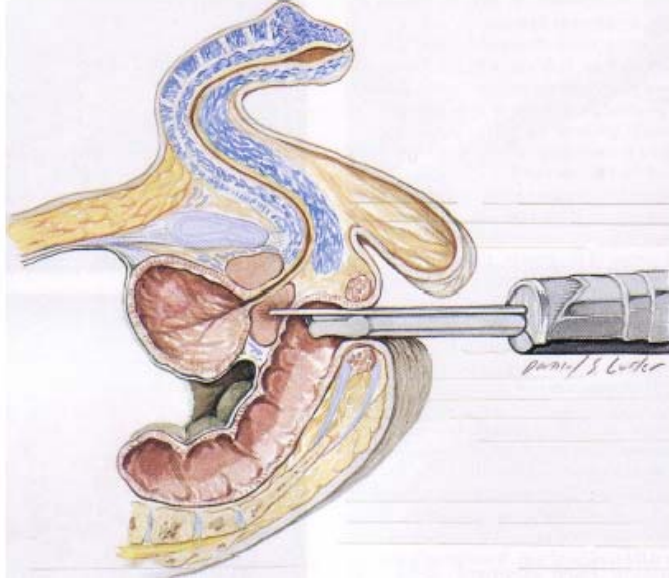


Şekil 10: 10 kor biyopsi protokolü



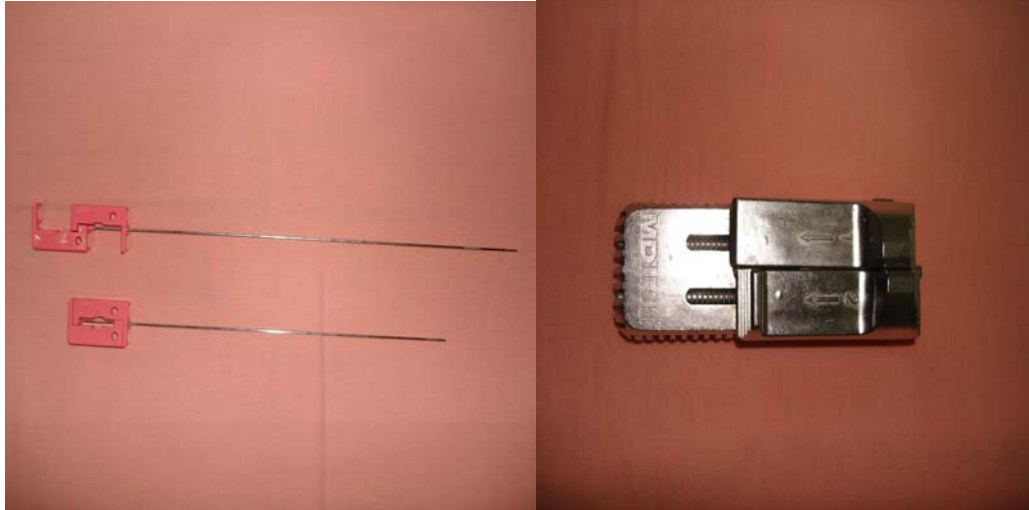
Şekil 11: 12 kor biyopsi protokolü

Geleneksel altılı tekniğe bilateral, lateral bölge orta ve apeksten alınan biyopsiler eklenmiştir. Biyopsi tekniği; biyopsi öncesi, hasta antikoagülan ilaç kullanıyorsa kesilir. Rektal florayı da kapsayan geniş spektrumlu profilaktik antibiyotik (tercihen Siprofloksasin) ve temizleyici lavman verilir. Prostatın değerlendirilmesi ve lezyonun görülmesi için TRUS inceleme yapılır. Prob biyopsi kılavuzluğu için hazırlanır. Latex kondom ile kaplandıktan ve yeterli kayganlık sağlandıktan sonra, litotomi ve tercihen sol lateral dekübitus pozisyonunda prob rektuma yerleştirilir (Şekil 12). Ekrandaki kılavuz çizgiler biyopsi alınacak zon veya lezyon üzerine getirilir. Prob sabit tutularak biyopsi iğnesi, rektum duvarı da geçilerek, prostata ilerletilir. Hedef bölgenin proksimaline getirilir ve 2 cm' lik alanda biyopsi alınacak şekilde ayarlanır.

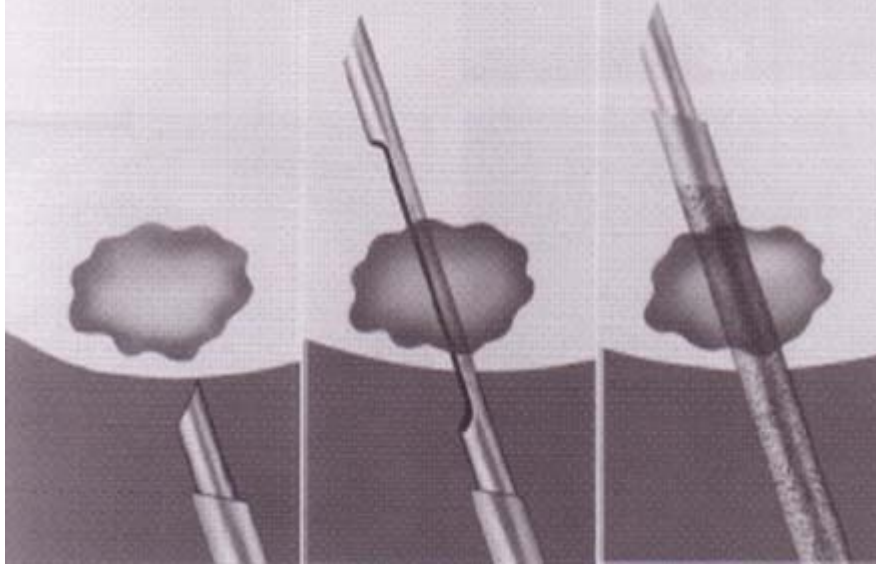


Şekil 12: TRUS probunun rektuma yerleştirilmesi

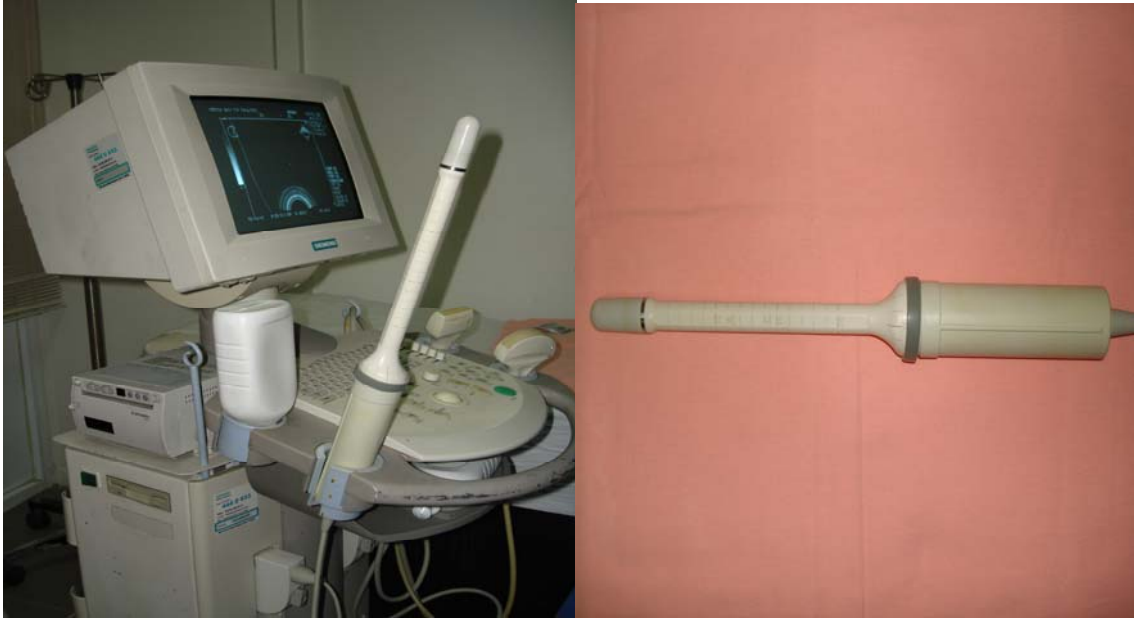
Biyopside kullanılan iğneler; tru-cut otomatik biyopsi iğneleridir. İçteki iğne, dokuyu alıp haznesinde saklarken, dıştaki iğne sayesinde kesme işlemi gerçekleşmektedir (Şekil 14).



Şekil 13: Tru-cut biyopsi iğnesi ve tabancası



Şekil 14: Tru-cut biyopsi iğnesi ile biyopsi alınma şekli



Şekil 15: Transrektal ultrasonografi ve probu

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (24.01.2008 tarih, 2008/04 sayılı onay belgesi) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır.

Hasta Grupları ve Çalışmanın Yapıldığı Ortam

Ocak 2003 ile aralık 2008 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne alt üriner sistem ve/veya diğer ürolojik yakınmalarla başvuran ve tetkikleri sonucunda PSA yüksekliği veya anormal rektal muayene bulgusu tespit edilip TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan erkek hastalar çalışmaya dahil edildi. Başvuru sırasında tüm hastalara dijital rektal muayene yapıldı, PSA ölçümleri için serum örneği alındı. TRUS eşliğinde prostat hacimleri hesaplandı. PSA değerleri, hastanın dahil olduğu yaş grubunun referans PSA aralığı esas alınarak değerlendirildi. Tüm hastalara işlem hakkında bilgi verildikten sonra 12 kor biyopsi protokolü uygulandı. Hastaların tümüne biyopsi öncesi gece ve biyopsi sabahı olmak üzere 500 mg siprofloksasin verildi ve 12 saatte bir tekrarlanarak 3 gün devam edildi. Biyopsi öncesi tüm hastalara kendinden uygulanabilir rektal lavman yaptırıldı. Prostat biyopsileri, hastaya sol lateral dekübit pozisyonu verilerek 7.5 MHz rektal prob (Siemens Sonoline Adara, Almanya) klavuzluğunda 18 Gauge, 20 cm biyopsi iğnesi ve otomatik biyopsi tabancası (Angiotech Tru-Core I, U.S.A) kullanılarak yapıldı ve alınan tüm korlar ayrı ayrı tüplerde patolojiye gönderildi.

Değerlendirme

Patolojik Değerlendirme

Alınan prostat iğne biyopsilerinin değerlendirilmesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafınca yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel testlerde Chi-Square Testi, Mann-Whitney U Testi, Shapiro-Wilk Testi ve Independent Samples T Testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)

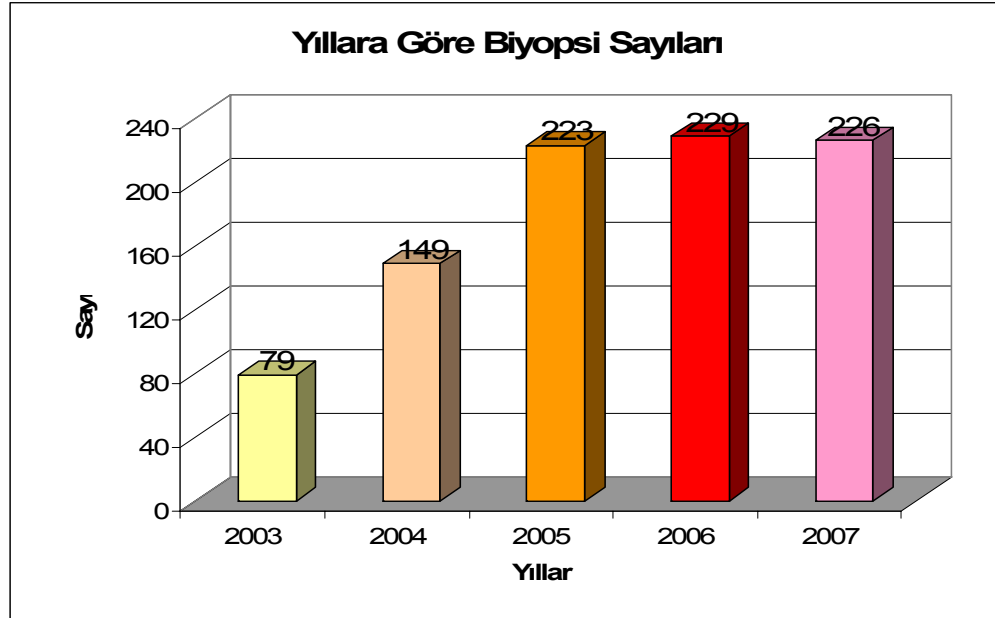
for Windows Release 11.5.1, Standard Version paket programı kullanılmıştır⁸².
Grafik çizimlerinde ikinci bir araç olarak Microsoft Office Standard Edition for students
and Teachers, Microsoft ® Office Excel 2003 modülünden yararlanılmıştır⁸³.

BULGULAR

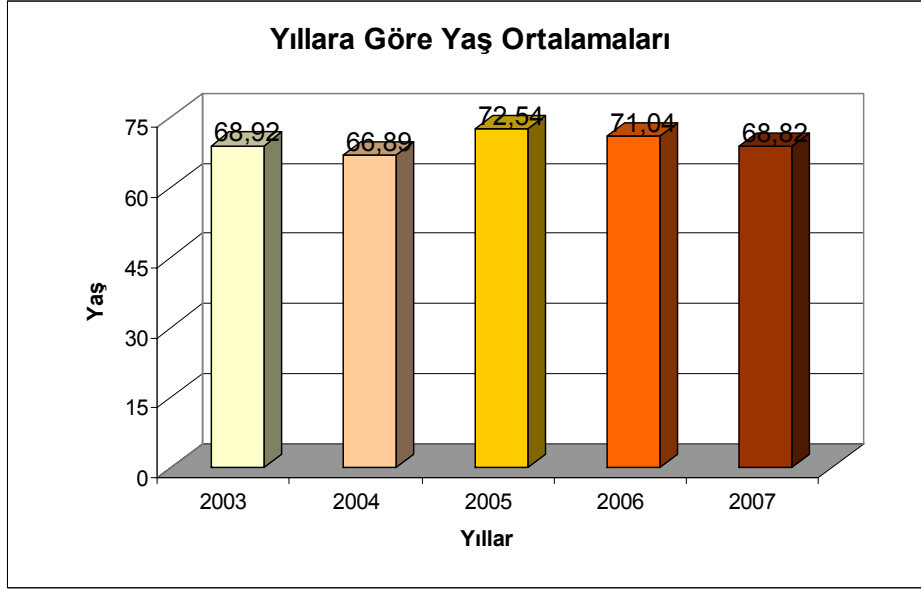
Çalışmaya TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan 832 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 67.2 ± 8.7 yıl olup; yıllara göre yaş, prostat hacimleri ve PSA değerleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Çalışmanın yapıldığı yıllar içerisinde olguların 62'sine (%6.8) ikinci defa ve 12'sine (%1.32) üçüncü defa olmak üzere toplam 906 defa prostat biyopsisi yapıldı.

Tablo 2: Olguların özellikleri (Ortalama \pm SD)

	2003	2004	2005	2006	2007	GENEL
Yaş (yıl)	66.7	65.2	68.9	67.9	66.5	67.2 ± 8.7
PV (cc)	50.1	46.8	48.6	45.8	49.7	47.9 ± 25.2
TZV (cc)	25.4	22.9	25.1	21.1	29.6	23.3 ± 16.5
tPSA (ng/ml)	13.9	18.2	14.57	23.54	24.4	18.0 ± 26.6
sPSA (ng/ml)	3.4	4.2	3.2	7.0	6,4	4.8 ± 11.04

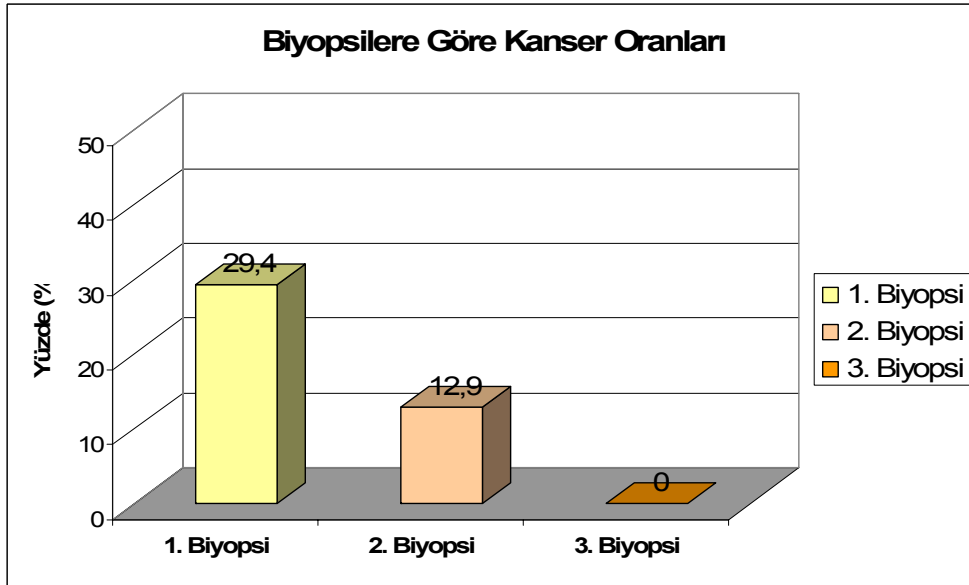


Şekil 16: Yıllara Göre Biyopsi Sayıları

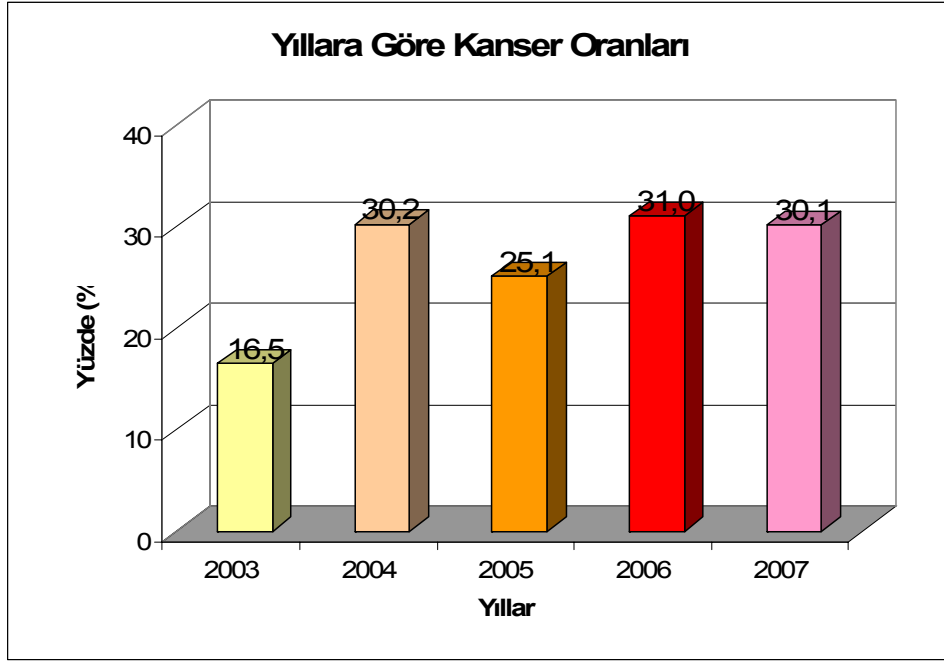


Şekil 17: Yıllara göre yaş ortalamaları

İlk biyopsilerde görülen kanser oranı %29.4 iken, üçüncü defa yapılan biyopsilerin hiç birinde kanser izlenmedi (Şekil 18). Yapılan tüm biyopsiler değerlendirildiğinde; prostat kanserinin en az saptandığı yıl %16.5 oranıyla 2003 yılıydı (Şekil 19).

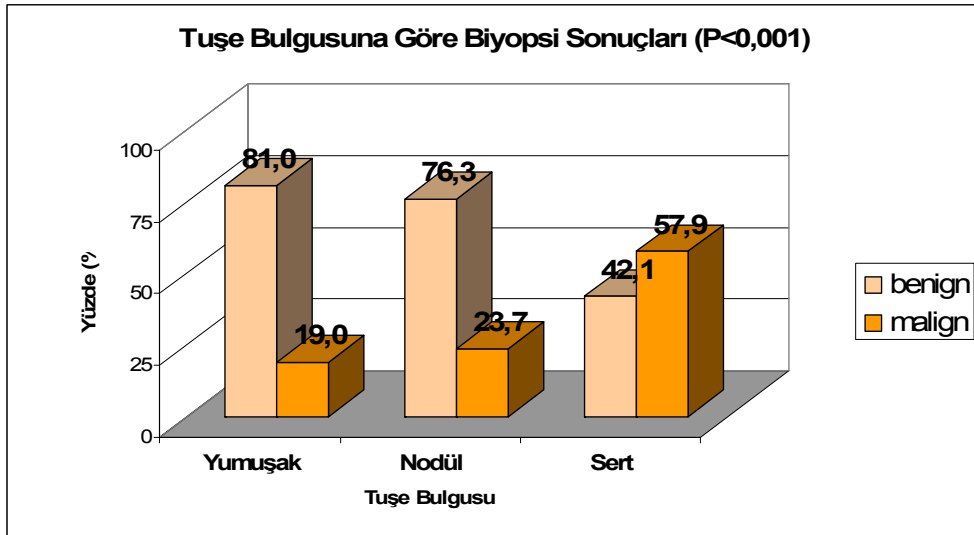


Şekil 18: Biyopsilere göre kanser oranları



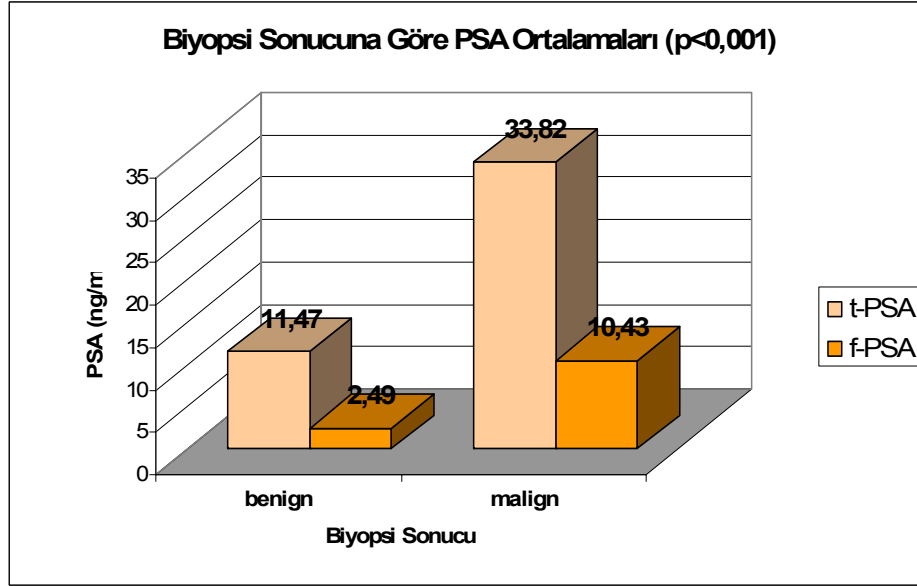
Şekil 19: Yıllara göre kanser oranları

PRM bulguları incelendiğinde; tüm olguların 573 'ünde benign (%68.8), 218' inde sert (%26.2) ve 41' inde nodül saptandı (%4.9). PRM bulguları normal ve şüpheli olanlarda prostat kanseri oranları sırasıyla %19 ve % 81.6 olarak bulundu (Şekil 20).

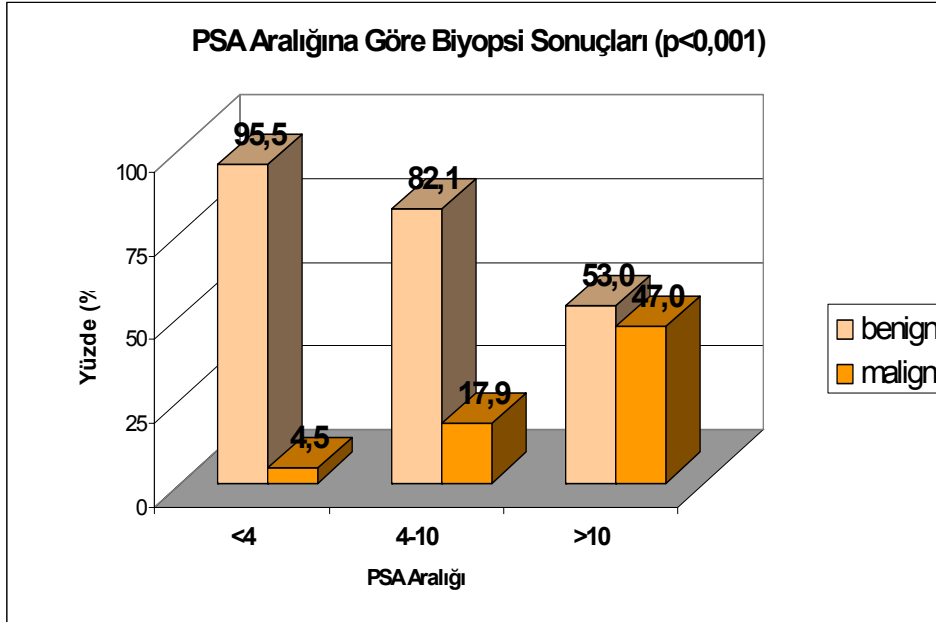


Şekil 20: Tuşe bulgusuna göre kanser oranları

Prostat kanseri saptanan hastaların PSA ortalaması 33.82 ng/ml olarak bulundu (Şekil 21). Gri zon denilen 4-10 ng/ml arasındaki PSA değerinde %17.9 prostat kanseri görülürken, değişik PSA değerlerine göre saptanan kanser oranları Şekil 21’ de gösterilmiştir.

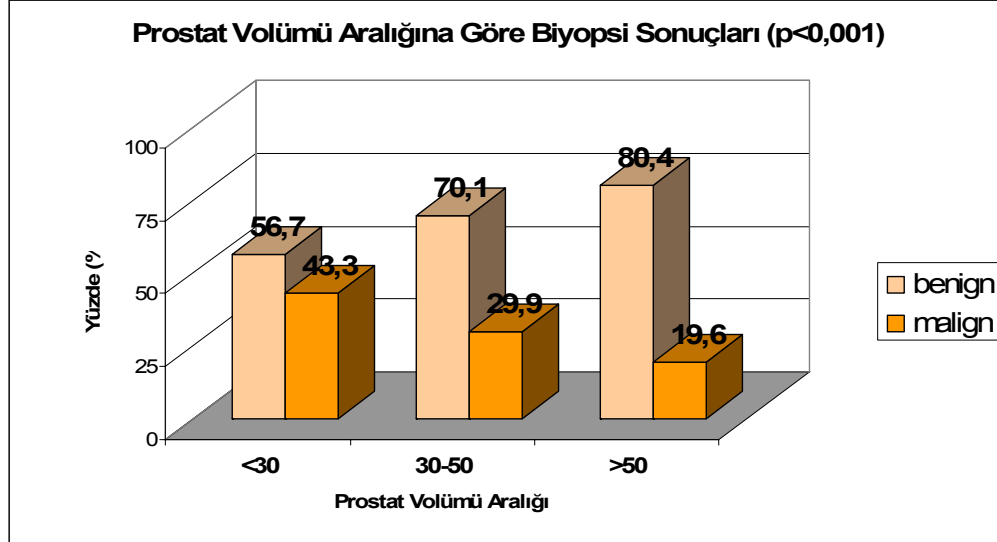


Şekil 21: Prostat kanseri saptanan ve saptanmayanlarda PSA ortalamaları



Şekil 22: PSA aralığına göre biyopsi sonuçları

Prostat hacimleri incelendiğinde; <30 cc, 30-50 cc ve >50 cc değerlerinde saptanan prostat kanseri oranları sırasıyla %43.3, %29.9 ve %19.6 olarak bulundu (Şekil 23).

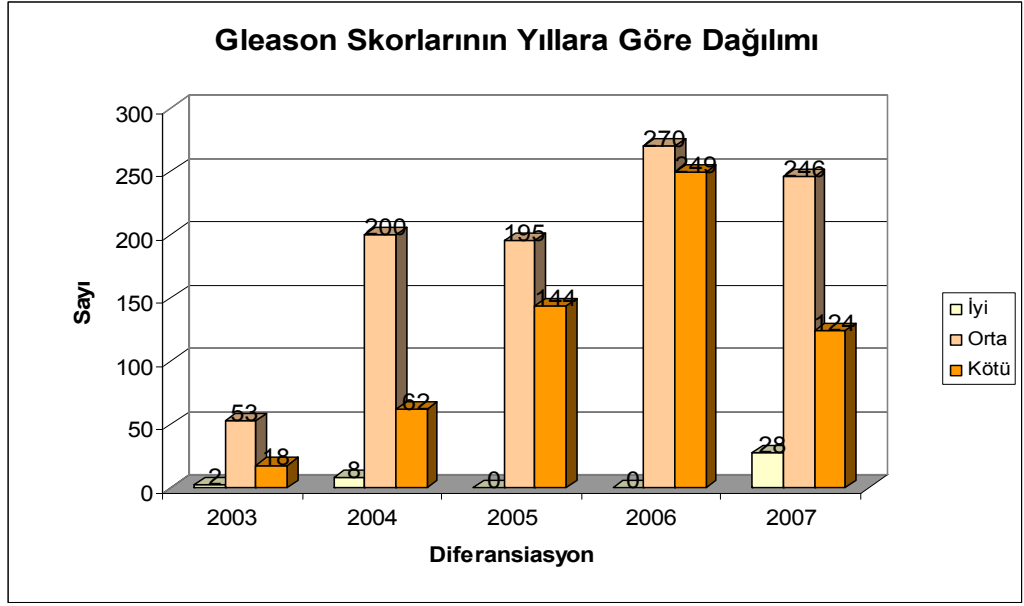


Şekil 23: Prostat hacimlerine göre biyopsi sonuçları

Prostat kanseri saptanan hastalarda toplam 588 (%19.3) korda kanser gözlemlendi. Kanserli korların dağılımı apekte %33.6, ortada %34.8 ve bazalde %31.4 olarak bulundu (Tablo 3). Alınan tüm apeks, orta ve bazal korlarda kanser oranları sırasıyla %78.3, %81 ve %73.1 olarak bulundu.

Tablo 3: Korlara göre prostat kanseri

Apex	Orta	Bazal	N (%)
Var	Var	Var	140 (23.8)
Var	Var		28 (4.7)
Var			24 (4)
Var		Var	6 (1)
	Var	Var	21 (3.5)
	Var		16 (2.7)
		Var	18 (3)



Şekil 24: Gleason skorlarının yıllara göre dağılımı (<6: iyi, 6-7: orta, >8: kötü)

TARTIŞMA

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserlerden biri olduğu için her zaman ürologların ilgi odağı olmuştur. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Üroonkoloji Polikliniği' nde takibi yapılan hastaların büyük bir bölümünü prostat kanserli hastalar oluşturmaktadır (yayınlanmamış veri). Son yıllarda PSA' nın taramalarda kullanılmasıyla birlikte prostat kanserine olan ilgi daha da artmıştır. Tanı için kullanılan standart yöntem prostat biyopsileridir. Günümüzde PSA değeri yüksek ya da PRM bulguları şüpheli olanlara prostat biyopsisi önerilmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta grubu da genel kabul gören bu kriterlere uygun olgulardan seçilmiştir.

Geçmişte prostat kanserinin doku tanısı için açık biyopsiler, transperineal iğne aspirasyonu, parmak kılavuzluğunda transrektal ve perineal biyopsi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. İlk kez Hodge ve arkadaşları tarafından 1989' da tanımlanan ve prostatın parasagittal düzleminden TRUS kılavuzluğunda alınan sistematik 6 kor biyopsi (sağ ve soldan olmak üzere taban, orta ve apikal loblar) günümüzde kullanılan birçok protokolün temelini oluşturmaktadır. Bu yöntem ultrasonografik olarak normal olan prostatta da tümör saptanabileceğini göstermiştir. Gri skala ultrasonografinin duyarlılığını artırmak için renkli ve power Doppler, mikrobaloncuk oluşturan kontrast ajanlar, 3 boyutlu ve dinamik görüntülemeler, ultrason elastografi ve impedans endotomografi gibi yöntemler geliştirilmektedir.

TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri, prostat kanserinin tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir. Hasta hazırlığı, yapılış tekniği, alınan materyallerin patolojiye gönderilmesi, patologlar tarafından raporlanması ve mevcut raporun üroloji uzmanı tarafından yorumlanması gibi birçok aşama gerektirir. Hasta hazırlığı ve teknik yönünden farklılıklar olmasına rağmen; en sık kullanılan yöntem TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat iğne biyopsileridir. Çalışmamıza katılan tüm olgulara standart olarak lavman ve antibiyotik proflaksisi yapılmıştır. Biyopsilerin patolojik değerlendirilmesinde % 20-67 olguda prostat kanseri saptanırken; geri kalanlarında kanser dışı lezyonlar raporlanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ilk uygulanan standart 6 kor biyopside negatif olup tekrarlayan biyopside yaklaşık % 20-30 olguda prostat kanseri saptandığını göstermektedir.

Biyopsi sayısının artırılması ve biyopsi lokalizasyonlarının değiştirilmesiyle de kanser yakalama oranları artabilir. Özellikle prostat kanserlerinin en sık kaynaklandığı bölge olan periferal zonun lateral kısmının daha fazla örneklenmesi gerektiğini ileri süren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda olguların hepsine 12 kor biyopsi protokolü uygulanmıştır. Bu protokolda standart sekstant biyopsiye ek olarak aynı lokalizasyonların laterallerinden de örnekleme alınmaktadır. Çalışmamızda alınan her kor ayrı ayrı tüplere konularak ve nereden alındığı belirtilerek patolojiye gönderilmiştir. İlk biyopsilerde kaç kor alınması gerektiğine dair günümüzde fikir birliği olmamasına rağmen; genel kabul edilen görüş sekstant biyopsilerin yetersiz olduğu yönündedir. Bu nedenle en az 8 veya 10 kor alınması önerilmektedir.

Prostat biyopsisi yapılacak hastalarda kanser yakalama oranlarını artırmak için değişik nomogramlar da kullanılabilir. Özellikle PSA değeri 2-10 ng/ml olan hastalarda Vienna nomogramı kullanılarak hastadan kaç kor alınması gerektiği belirlenebilir. Bu nomogramda hasta yaşı ve prostat hacmine göre 6-18 arasında kor alınmaktadır. Biyopsi ve kor sayıları arttıkça kanser yakalama oranları da artış göstermektedir. Çalışmamızda ilk biyopsilerde görülen kanser oranı % 29.4 iken, ikinci biyopsilerde bu oran % 12.9 bulunmuştur. Olgularımızda 3. defa biyopsi yapılanların hiçbirinde kanser saptanmamıştır. İlk biyopside kanser saptanmaması, prostat kanseri olmadığı anlamına gelmez. Çünkü ilk biyopsilerinde kanser dışı lezyon olarak rapor edilenlerin önemli bir kısmında, değişik nedenlerle yapılan tekrar biyopsilerde prostat kanseri saptanabilir.

İlk biyopsilerde kanser saptanmaması, prostat kanseri olmadığı anlamına gelmemelidir. İlk biyopsileri negatif olan hastaların ikinci biyopsilerinde % 10-20 oranında prostat kanseri saptanmaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzunda PSA değeri yüksek olarak devam eden tüm olgularda tekrar biyopsileri önermektedir. Yapılan çalışmalarda birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü biyopsilerdeki kanser oranları % 22, % 10, % 5 ve % 4 olarak bildirilmektedir. İlk defa biyopsi yapılacak olgularımıza 6, 8 veya 10 yerine 12 kor biyopsi uyguladığımız için 3. defa biyopsi yapılanlarda kanser saptamadık. Bulgularımıza göre ilk defa yapılan biyopsisinde 12 kor alınan olgularda, ikinci biyopside de kanser yoksa, 3. defa biyopsi almanın gereksiz olduğu söylenebilir.

Prostat hastalıkları düşünülen bir olguda temel muayene yöntemlerinden biri de PRM' dir. PRM de kanser şüphesi olanlarda biyopsi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda PRM bulguları şüpheli olanlarda prostat kanseri oranı % 81.6 olarak bulunmuştur. Amerika Kanser Derneği PRM' nin duyarlılığını % 57.9 olarak

bildirmiştir. Sadece parmakla rektal muayeneye dayanarak yapılan biyopsilerde kanser saptama oranı % 6-21 arasında değişmektedir. Avrupa Randomize Prostat Kanseri Tarama çalışması bulgularına göre PSA <1 ng/ml ve 3-3.9 ng/ml aralığında PRM' nin pozitif öngörü değerleri sırasıyla % 2 ve % 6.3 arındadır. Bu sonuçlara göre PRM' nin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük pozitif öngörü değeri nedeniyle tek başına bir tanı yöntemi olarak kullanımını sınırlamaktadır.

Prostat kanseri taramasında kullanılan önemli laboratuvar testlerinden biri de serum PSA değerinin ölçülmesidir. PSA' nın güncel olarak kullanıma girmesiyle birlikte prostat kanseri insidansı ve özellikle lokalize hastalığın yakalanma oranı artmıştır. Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olanlarda 50 yaşından sonra her yıl PSA takibi önerilmektedir. Prostat kanseri saptadığımız olgularda ortalama PSA değeri 33.82 ng/ml olarak bulunmuştur. PRM' si normal ve PSA 4-10 ng/ml olanlarda prostat kanseri sıklığı % 21-25 iken, bu oran PSA >10 ng/ml olanlarda % 42 olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda gri zon denilen PSA değerlerinde (4-10 ng/ml) prostat kanseri oranı yaklaşık % 18' dir. PSA >10 ng/ml olan olgularımızın % 47' sinde prostat kanseri saptanmıştır. PSA' nın alt sınırı hakkında kabul gören ortak bir değer yoktur. Son yıllarda PSA eşik değeri düşürülmüş 2.5-4 ng/ml olanların % 22-27' sinde prostat kanseri saptandığı bildirilmiştir. Biz PSA <4 ng/ml olan olgularımızın % 4.5' inde prostat kanseri saptadık. Genç hastalarda mortalite ve morbiditesi yüksek olduğu için PSA' nın eşik değerinin düşük; yaşlı hastalarda ise bu değerinin daha yüksek olması önerilmektedir. PSA eşik değerlerinin düşürülmesiyle gereksiz biyopsilerin sayısının arttığı ve yakalanan kanserlerin çoğunun klinik önemsiz prostat kanseri olduğu düşünülmektedir.

Prostat biyopsilerinde kullanılan TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. TRUS'un en önemli özelliği, PRM ile tanımlanamayan kanser odaklarını tespit etmesidir. PRM ve PSA değerleri normal fakat şüpheli TRUS bulguları olanların %5'inde prostat kanseri saptanmıştır. Amerika Kanser Derneği TRUS' un prostat kanseri tanısındaki duyarlılığını %77.7 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda TRUS ile ölçülen prostat hacmi <30 cc olanlarda biyopsi ile kanser yakalama oranı %43.3 iken, 30-50 cc arasında bu oran % 29.9 ve >50 cc olanlarda bu oran % 19.6 olarak bulunmuştur. Bulgularımız düşük prostat hacimlerinde ve yüksek PSA değerlerinde daha fazla kanser saptandığını göstermektedir.

Gleason grade sistemi Donald Gleason ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve günümüzde prostat adenokanserinin gradelemesinde en çok kabul gören yöntemdir. Prostat kanseri için sık kullanılan nomogramlarda özellikle yer almaktadır. Prostat biyopsilerinde saptanan prostat kanserinin Gleason skorlaması, kanserin davranışı ve klinik prognozu için önemli bir parametredir. Bu nedenle Partin ve Kattan gibi nomogramlarda da kullanılır. İğne biyopsisinde yüksek olarak gradelenmiş tümörlerde biyokimyasal progresyon riski ve ileri evre hastalık olasılığı yüksektir. Düşük riskli kanser olarak bildirilmiş raporlarda ise derecelendirmenin düşük yapılmış olma ihtimali yüksektir.

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışma, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin morbiditesinin az olduğunu ve hastalar tarafından rahat tolere edilebilen bir işlem olduğunu göstermiştir. Günümüzde kullanılan ultrasonografi cihazları ve hızlı ateşlenen otomatik biyopsi tabancaları sayesinde, TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ciddi komplikasyonları az olan, poliklinik şartlarında uygulanabilen güvenli bir teknik haline gelmiştir. İşlem öncesinde uygulanan antibiyotikler sayesinde enfektif komplikasyonlar azalmıştır.

Çalışmamızda biyopsi sonrası gelişen komplikasyonlar kısa süreli ve kendini sınırlayan şekilde olmuştur. Collins ve arkadaşları çalışmalarında, %58 hematüri, %43 rektal kanama, %28 hematospermi oranları bildirirken, Berger ve arkadaşları bu oranları, hematüri için %14,5; rektal kanama için %2,3; hematospermi için %36,3 ve idrar retansiyonu için %0,2 olarak bildirmişlerdir⁸⁴. Roger ve arkadaşları ise 405 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, komplikasyon olarak %57,6 hematüri, %18,3 rektal kanama, %65,3 hematospermi saptamışlardır⁸⁵.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Prostat kanseri erken tanı konulduğunda tedaviye çok daha iyi yanıt veren bir hastalıktır. Klinik olarak prostat kanseri tanısına giderken, TRUS öncesi hastanın mutlaka PRM ve serum PSA değerleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kanser araştırmasında PRM ile biyopsi kararı verirken tek başına kullanılmasında dikkatli olunması gereklidir. PRM subjektif bir metod olup duyarlılığı düşüktür. Belli bir boyutun altında olanlar ve transizyonel zonda yerleşen tümörler, PRM ile saptanamazlar. PRM'nin, TRUS ve PSA gibi tanı yöntemleriyle birlikteliğinde duyarlılığı artmaktadır.

TRUS'de şüpheli bir lezyon varlığında, s/t PSA oranı ve PSAD normal veya yüksek olsa da mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sadece şüpheli lezyona yönelik olmamalı, sistematik random biyopsi yapılmalıdır. Klasik 6 kadran biyopsi yerine periferik yönlendirilmiş 10 ila 12 kadran "core" biyopsilerde kanser yakalama oranı artmaktadır⁹².

TRUS'de şüpheli lezyon olmasa da, PRM şüpheli, PSA ve s/t PSA, PSAD gibi PSA'ya bağlı parametreleri kanser lehine olan olgularda da biyopsi yapılmalıdır.

PSA değeri 4 ng/ml üzerindeki her hastaya biyopsi yapmak gerekli yöntem gibi durmaktadır. PSA değeri 4 ng/ml'den düşük olgularda, başta hasta yaşı, PRM ve PSA'ya bağlı parametreler olmak üzere malignite lehine bulgu olması, ve TRUS'un bunu desteklemesi durumunda biyopsi kararı verilmelidir.

PSAD, s/t PSA oranları daha az biyopsi, daha çok kanser bulma olanağı sağlayamamıştır. Bu parametrelerin kestirim değeri çok farklılık göstermektedir ve hepsinin kullanımının avantaj ve dezavantajları vardır. Rutinde kullanım için çok merkezli ve geniş serilerde çalışmalar devam etmektedir.

TRUS rehberliğinde yapılan prostat biyopsisi; oldukça güvenilir, tolere edilebilen bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Whingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. CA CancerJ Clin 1995; 45:8-30.
2. Murph GP, Natarajan N, Pantès JE, et al. The national surve of prostate cancer in the United States by American College of Surgeons. J Urol 1982; 127:928--TJZ.
3. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; vol 1, pp 40-69.
4. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract; in Tanagho TA, McAninch JE (eds): Smith's General Urology, ed 14, Nonvalk, Appleton & Lange, 1995; pp 1-16
5. Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.
6. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: A morphologic study. J Urol 1972; 107:1008-1016.
7. Coffey D. The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (Eds): Campbell's Urology Ed 6, Philadelphia, W B Saunders Co, 1992; Vol 1, pp 221-226.
8. Mc Neal JE. Normal anatomy of the prostate gland. axial and sagittal planes presented in TRUS of the prostate: A practical course of urologist. Stanford University School of Medicine Postgraduate Medical Education Course, Palo alto California, January, 1985.
9. Baydiñ C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara, 1998.
10. Pfau A. A continuing enigma. Urologic Clinics of North America. 1986; 13:695.
11. Pollen JJ, Dreilinger A.: Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. Urology, 1984; 23:303.
12. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E.: Precipitating antigens of the normal human prostate. J Reprod Fertil, 1970; 22: 573,

13. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.*, 1979; 17: 159.
14. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*,1980; 40 2428.
15. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*,1994; 152 1358.
16. Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J, et al.: Characterization of the PSA gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989; 159: 95-102.
17. Lundwall A, Lilja H.: Molecular cloning of human PSA cDNA. *FEBS Lett*,1987; 214:317-22.
18. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, et al.: Isolation, characterization and aminoacid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem.*, 1987; 170:111-20.
19. Schedlich LJ, Bennets BH, Morrsi BJ.: Primary structure of a human kallikrein gene. *DNA*, 1987; 6: 429-37.
20. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB.: Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest.*, 1987; 80: 281-5.
22. McGee RS, Herr JC: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen (or P-30). *Biol Reprod.*, 1987; 39:499-510.
23. Lilja H.: Structure, function, and regulation of the enzyme activity of prostatespecific antigen. *World J Urol.*, 1993; 11: 188.
24. Arif HA, Eliot S, Johnny BR, et al.: Prostate specific antigen is metabolized in the liver. *J Urol.*, 1996; 155: 1332-1335.
25. Williams PB, Eastham JE, Culkin DJ, et al.: Influence of hepatic function on serum levels of PSA. *J Urol.*, 1997; 158: 1867-69.
26. Pruthi RS. The dynamics of prostate specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int.*, 2000; 86: 652-8.
27. Bjork T, Abrahamsson PA, Lilja A. Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostatectomy and transurethral microwave therapy. *J Urol.*, 1995; 153: 295A.
28. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB.: Pathologic and clinical

findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *J.A.M.A.*, 1994; 271: 368.

29. Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, Papsidero LD, Lillian CS, Inaji H, et al.: Use of human prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. *Cancer Res.*, 1981; 41: 3874.

30. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE.: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: early detection strategies. *Urology*, 1995; 46: 125.

31. Brawer MK, Benson MC, Djavan B, Lilja H, Semjonow A, Su S, et al: Prostate serum markers. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., June 1999; 27–29.

32. Powell CS, Fielding AM, Rosser K, Ames AC, Vaughton KC.: Prostate specific antigen—a screening test for prostatic cancer? *Br J Urol.*, 1989; 64: 504.

33. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al.: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.*, 1991; 324: 1156.

34. Babaian RJ, Camps JL.: The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer*, 1991; 68: 2060.

35. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JJ, et al.: Serum prostate specific antigen as prescreening test for prostate cancer. *J Urol.*, 1992; part 2, 147: 846.

36. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.*, 1990; 143: 1146.

37. Stenman UH.: Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Br J Urol, suppl.*, 1997; 79: 53.

38. Nakamura RM, Abrahamsson PA, Chopin D, Elgamal AA, Neels H, Stenman H, et al: Progress in standardization and quality assessment of free PSA (Prostate Specific Antigen), total PSA, and complexed PSA immunoassays. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer*. Edited by G. Murphy, S. Khoury, A. Partin and L. Denis. Paris, France: Health Publication Ltd., 1999; June 27–29.

39. Semjonow A, De Angeles G, Oberpenning F, Schmidt HP, Brandt B, Hertle L.: The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU Int.*, 2000; 86: 590.
40. Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA.: Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol.*, 1995; 153: 111.
41. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL.: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.*, 1995; 154: 407.
42. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol.*, 1997; 157: 1301.
43. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al.: Ejaculation increases the serum prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 47:511-6.
44. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ.: Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology*, 1997; 50: 239-43.
45. Dalton DL.: Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*, 1989; 33: 465.
46. Semjonow A, Roth S, Hamm M, Rathert P.: RE: nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and ekstrakorporeal cardiopulmonary by-pass. *J Urol.*,1995; 155: 295.
47. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of randomized study. *J Urol.*, 1992; 148:83-6.
48. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int.*,1994; 53: 186-90.
49. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.: Effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 1993; 42:276-82.
50. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of spesificity with free PSA measurements. *JAMA*, 1997; 277: 1452-5.

51. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al.: Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of agespecific reference ranges. *JAMA*, 1993; 270:860-4.
52. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al.: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *New Engl J Med.*, 1996; 335 304.
53. Moul JW, Sesterhenn IA, onnelly RR, et al.: Prostatespecific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA*, 1994, 274: 1277.
54. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Brit J Urol.*, 1995; 75 347.
55. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.*, 1994; 152: 2031.
56. Benson MC, Olsson CA.: Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*, 1994; 74: 1667.
57. Seaman E, Whang IS, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.: PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. N.Amer.*, 1993; 20 653.
58. Kalish J, Cooner WH, Graham SD, Jr.: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 1994; 43: 601.
59. Carter HB, Pearson JD.: Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am.*, 1997; 24: 333.
60. Carter HB, Pearson JD, Metter J, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. *JAMA*, 1992; 267: 2215.
61. Catalona WJ, Partin AW, Slawin et al.: A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol.*, 1997; part 2, 157: 111, abstract 434.
62. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JL, et al.: Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol.*, 1998; part 2, 159. 34, abstract 895.

63. Epstein JI. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders Company, 2005; 1023-1058.
64. Rosai J. Male Reproductive system. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby, 2005; 1361-1411.
65. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
66. Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward, PhD, Yongping Hao, PhD, Jiaquan Xu, MD, Taylor Murray and Michael J. Thun, MD, CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96
67. American Cancer Society: Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005.
68. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, et al. Cancer Surveillance Series: Interpreting trends in prostate cancer- Part-I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence mortality, and survival rates. Journal of the National Cancer Institute 1999; 91(12) 1017- 1024.
69. Reiter RE, deKernion JB. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3003-3024.
70. Van Brussel LP, Mickisch GH. Prognostic factors in prostate and testis cancer. BJU International 1999; 83: 910-917.
71. Ross JS, Sheehan CE, Dolen EM, Kallakury BVS. Morphologic and molecular prognostic markers in prostate cancer. Advances in Anatomic Pathology 2002; 9(2): 115-128.
72. Bostwick DG, Amin MB. Prostate and seminal vesicles. In: Damjanov I, Linder J (eds). Anderson's Pathology, Volume 2. 10th ed. St. Louis, Missouri, Mosby, 1996; 2197- 2230.
73. Grignon DJ, Hammond EH. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors (report of prostate cancer working group). Arch Pathol Lab Med 1995; 119: 1122- 1126.

74. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, Volume 4. 8th ed., Philadelphia, London New York, St. Louis, Sydney, Toronto. Saunders, 2002; 3025-3037.
75. Renfer, L.G., Schow, D., Thompson, LM., et al. Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy. *J.Urol.*, 2005; 154 (4): 1390-1391.
76. Devonec, M., Fendler, J.P., Monsallier, M.; et al. The significance of prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J. Urol.*, 1990; 143 (2): 316-319.
77. Keetch, D.W., Catalona W.J., Smith, D.S., Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J. Urol.*, 1994; 151 (6): 1571-1574.
78. Uzzo, R.G., Wei, J.T., Waldbaum, R.S., et al. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*, 1995; 46 (6): 831-836.
79. Stamey, T.A., Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45(1);2-12.
80. Chang, J.J., Shinohara, K., Bhargava, V., et al. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J.Urol.*, 1998; 160(6 pt 1): 2111-2114.
81. Eskicorapci, S.Y., Baydar, D.E., Akbal, C., Sofikerim, M., Gunay, M., Ekinici, S., Ozen, H., An extended 10 core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *European Urology*, 2004; 45: 444-449.
82. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows, Release 11.5.1, Standard Version, Copyright © SPSS Inc., 1989-2002, <http://www.spss.com>.
83. Microsoft Office Standard Edition for Students and Teachers, Microsoft ® Office Excel 2003 (11.8134.8132) SP2, 1983-2003 Microsoft Corporation, <http://office.microsoft.com/tr-tr/default.aspx>.
84. Berger, AP., Gozzi, C., Steiner, H., Frauscher, F., Varkarakis, J., Rogathsch, H., Bartsch, G., Hoorninger, W., Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *j.Urol.*, 2004; 171(4): 1478-1481.
85. Paul, R, Schöler, S., Randenborgh, H., Alschibaja, M., Busch, R., Hartung, R., Morbidity of prostatic biopsy for different biopsy strategies: Is there a relation to

core number and sampling region to core number and sampling region. *European Urology*, 2005; 45. 450-456.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

PSA: Prostat Spesifik Antijen

f PSA: Serbest PSA

t PSA: Toplam PSA

A2M-PSA: a-2 makroglobuline bağlı PSA

ACT-PSA: a-1 antikomotripsine bağlı PSA

PSAD: PSA Dansitesi

SPSA%: Serbest PSA Yüzdesi

PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

TUR-P: Transüretral rezeksiyon-Prostat

PRM: Parmakla Rektal Muayene

DHT: Dihidrotestosteron

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü	13
Şekil 2: Prostatın zonal anatomisinin şematik görünümü	14
Şekil 3: Gleason derecelendirme sistemi	25
Şekil 4: Gleason derecelendirme sisteminin şematik diyagramı	26
Şekil 5: Jeweth-Whitmore sınıflamasına göre prostat kanseri	27
Şekil 6: Jeweth-Whitmore sınıflaması	28
Şekil 7: TNM sınıflaması	28
Şekil 8: Normal prostat TRUS görüntüleri	32
Şekil 9: Geleneksel 6'lı tekniğin şematik görünümü	34
Şekil 10: 10 core biyopsi protokolünün şematik görünümü	35
Şekil 11: 12 core biyopsi protokolünün şematik görünümü	35
Şekil 12: TRUS probunun rektuma yerleştirilmesinin şematik görünümü	36
Şekil 13: Tru-cut biyopsi iğneleri, biyopsi tabancası	36
Şekil 14: Tru-cut biyopsi iğnesi ile biyopsi alınma şeklinin şematik görünümü	37
Şekil 15: Transrektal ultrasonografi ve probu	37
Şekil 16: Yıllara göre biyopsi sayıları	40
Şekil 17: Yıllara göre yaş ortalamaları	41
Şekil 18: Biyopsilere göre kanser oranları	41
Şekil 19: Yıllara göre kanser oranları	42
Şekil 20: Tuşe bulgusuna göre kanser oranları	42
Şekil 21: Prostat kanseri saptanan ve saptanmayanlarda PSA ortalamaları	43
Şekil 22: PSA aralığına göre biyopsi sonuçları	43
Şekil 23: Prostat hacimlerine göre biyopsi sonuçları	44
Şekil 24: Gleason skorlarının dağılımı	45

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Yaş a özgü PSA (ng/ml) referans aralıkları	20
Tablo 2: Olguların özellikleri	40
Tablo 3: Korlara göre prostat kanseri	44