

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA PROSTATİT VARLIĞINA GÖRE SERUM PSA  
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Uğur GÜLPER

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA PROSTATİT VARLIĞINA GÖRE SERUM PSA  
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Uğur GÜLPER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa Cihat AVUNDUK

KONYA, 2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Salim GÜNGÖR'e, emekli hocamız Prof. Dr. Osman YILMAZ'a , kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Cihat AVUNDUK, Prof. Dr. Lema TAVLI, Doç. Dr. Hacı Hasan ESEN, Doç. Dr. Pembe OLTULU, Dr. Öğr. Üyesi Sıddıka FINDIK, Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince tecrübesi, ilgisi, gayreti, sabrı ile yanımda olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Cihat AVUNDUK'a,

Zorlukları birlikte göğüslediğimiz değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım tüm patoloji personeline,

Teze katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal Tahir ŞAHİN, Medikal Onkoloji bölümünden Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ ve Elif TATAR'a teşekkür ederim.

Her zaman benim yanımda olan , moral ve motivasyon kaynağım, çok kıymetli annem, babam ve kardeşime,

Bana hep destek olan, çalışkanlığı, sevgisi ve gülyüzüyle gönlümü ferahlatan çok değerli eşim Uzm. Dr. Rabia YAMAN GÜLPER'e teşekkür ederim.

Temmuz 2019

Dr. Uğur GÜLPER

## ÖZET

### **Prostat adenokarsinomlarında prostatit varlığına göre serum PSA düzeyinin değerlendirilmesi, Dr. Uğur GÜLPER, Uzmanlık tezi, Konya, 2019.**

**Amaç:** Prostatit olan ve olmayan prostat adenokarsinomu olgularında serum PSA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterip göstermediğinin araştırılması

**Yöntem:** Çalışmamıza 01.10.2018-31.05.2019 tarihleri arasında Anabilim Dalımızda prostat adenokarsinomu tanısı almış, 18-90 yaş arası 120 erkek hasta dahil edildi. Hastaların arşivdeki iğne biyopsi, transuretral rezeksiyon ve prostatektomi materyallerindeki Hematoksilen-Eozin ile boyalı preparatları tekrar incelendi, prostatit olup olmadığı ve en yüksek Gleason grade'i belirlendi. Ayrıca hastaların biyopsi ya da ameliyat öncesi en son bakılan serum PSA düzeyleri hastanenin hastanemizin Enlil sisteminden tespit edildi. Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Prostatit olan (ortanca PSA değeri 11,77 ng/ml) ve prostatit olmayan (ortanca PSA değeri 12,34 ng/ml) vakalar karşılaştırıldığında ortanca PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,547$ ). Prostatit olan vakalarda Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,002$ ). İleri istatistiksel analizde (Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi) Gleason grade'leri ikili karşılaştırıldığında asıl anlamlı farkı oluşturan değerlerin grade 3 ile grade 5 arasındaki fark olduğu görüldü. Prostatit olmayan vakalarda da Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,003$ ). İleri istatistiksel analizde (Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi) Gleason grade'leri ikili karşılaştırıldığında asıl anlamlı farkın grade 3 ile grade 5 ve grade 3 ile grade 4 arasındaki fark olduğu görüldü. Prostatit varlığı dikkate alınmadan, Gleason grade'i ve serum PSA düzeyleri ortanca değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,000$ ). Her üç grade'de de prostatit görülme oranı birbirine benzerdi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,884$ ).

**Sonuç:** Prostat adenokarsinomlarında prostatit olan ve olmayan vakaların serum PSA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, fakat prostatit olan ve olmayan vakalarda Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyinin arttığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat adenokarsinomu, prostatit, PSA, Gleason grade

## ABSTRACT

### **Evaluation of serum PSA levels according to the presence of prostatitis in prostate adenocarcinomas, Uğur Gülper, MD, Dissertation, Konya, 2019.**

**Aim:** To investigate whether serum PSA levels show a statistically significant difference in prostate adenocarcinoma with and without prostatitis.

**Methods:** A total of 120 male patients aged between 18-90 years who were diagnosed as prostate adenocarcinoma between 01.10.2018-31.05.2019 were included in the study. Hematoxylin-Eosin stained specimens in the archived needle biopsy, transurethral resection and prostatectomy materials were re-examined and the presence of prostatitis and the highest Gleason grade were determined. Also; The last serum PSA levels of the patients before the biopsy or surgery were determined from the Enlil system of our hospital. Data obtained from the study were analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 program.

**Results:** There was no statistically significant difference between median PSA values when prostatitis (median PSA value 11.77 ng / ml) and non-prostatitis (median PSA value 12.34 ng / ml) were compared ( $p = 0.547$ ). Serum PSA levels increased with Gleason grade in patients with prostatitis ( $p = 0.002$ ). In the statistical analysis (Bonferroni corrected Mann-Whitney U test), when Gleason grades were compared in pairs, it was seen that the difference between grade 3 and grade 5 was found to be the significant difference. In non-prostatitis cases, serum PSA levels increased with increasing Gleason grade ( $p = 0.003$ ). Further statistical analysis (Bonferroni corrected Mann-Whitney U test) showed that when the Gleason grades were compared in pairs, the difference between grade 3 and grade 5 and grade 3 and grade 4 was found to be significant. Regardless of the presence of prostatitis, when the median values of Gleason grade and serum PSA levels were statistically compared, serum PSA level increased as Gleason grade increased ( $p = 0.000$ ). The incidence of prostatitis was similar in all three grades. The difference was not statistically significant ( $p = 0.884$ ).

**Conclusion:** Serum PSA levels of prostate adenocarcinomas with and without prostatitis were not statistically significant, but serum PSA levels increased with Gleason grade in patients with and without prostatitis.

**Keywords:** Prostate adenocarcinoma, prostatitis, PSA, Gleason grade

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
TABLolar .....	vii
ŞEKİLLER .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Prostat .....	2
2.1.1. Prostat Anatomisi .....	2
2.1.2. Prostatın Histolojisi .....	3
2.1.3. Prostatın Embriyolojisi .....	5
2.1.4. Prostatın Fizyolojisi .....	5
2.2. Prostat Adenokarsinomu .....	6
2.2.1. Genel Özellikler .....	6
2.2.2. Klinik Özellikler .....	6
2.2.3. Patolojik Özellikler .....	7
2.3. Prostatit .....	16
2.4. Prostat Spesifik Antijen (PSA) .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
3.1. Olgu Seçimi .....	19
3.2. Histopatolojik İnceleme .....	19
3.3. İstatistiksel Analiz .....	19
4. BULGULAR .....	21
5. TARTIŞMA .....	27
6. SONUÇ .....	32
7. KAYNAKLAR .....	35

## TABLULAR

Tablo 2.1 Benign bezlerle karşılaştırıldığı zaman adenokarsinomda daha yaygın görülen özellikler.....	9
Tablo 2.2. Grade grup tablosu .....	14
Tablo 4.1. Vakaların Gleason grade'ine ve prostatit olup olmama durumuna göre sayı ve yüzde dağılımları .....	21
Tablo 4.2. Vakaların Gleason grade'i ve prostatit varlığına göre serum PSA düzeyinin (ng/ml) ortanca değeri.....	23
Tablo 4.3. Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 3 ve 4' ün ikili karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.4. Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 3 ve 5' in ikili karşılaştırılması.....	24
Tablo 4.5. Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 4 ve 5' in ikili karşılaştırılması.....	25
Tablo 4.6 Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 3, 4 ve 5'in karşılaştırılması .....	25



## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Prostat zonal anatomisi.....	3
Şekil 2.2 Prostat adenokarsinomunda perinöral invazyon.....	8
Şekil 2.3. Prostat adenokarsinomunda glomerülasyon .....	8
Şekil 2.4. Prostat adenokarsinomunda müsinöz fibroplazi .....	9
Şekil 2.5. Gleason grade 3 prostat adenokarsinomu .....	12
Şekil 2.6. Gleason grade 4 prostat adenokarsinomu .....	12
Şekil 2.7. Gleason grade 5 prostat adenokarsinomu .....	13



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMACR: Alfa metil-CoA-rasemaz

DRM: Dijital rektal muayene

ISUP: International Society of Urological Pathology

PİN : Prostatik intraepitelyal neoplazi

PSA: Prostat spesifik antijen

PSAP : Prostata özgü asit fosfataz

TRUSG: Transrektal ultrasonografi

TUR: Trans üretral rezeksiyon

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. Her yedi erkekten birinde görülür (Filippou P ve ark, 2016). Prostat spesifik antijen (PSA) ise duktal epitel ve prostatik asinide sentezlenir. Normal, hiperplastik ve malign prostat dokusunda bulunur (Gretzer MB ve ark, 2003). Seminal plazmanın bir bileşeni olarak prostatik kanalların lümeni içine salgılanır. Kapiller bazal membranı geçebilir, luminal hücrelerden epitel bazal membranı ve stromayı geçerek difüzyon ile seruma ulaşır. PSA, insan glandüler kallikrein ailesinin bir serin proteazıdır. Seminal sıvıda ejakülasyonda spermi koruyan jel oluşturucu proteindir. PSA'nın işlevi pıhtı sıvılaştırıcı ve jel oluşturan proteinlerin proteolizi ile seminal pıhtıyı daha çözünür hale getirmektir. Çeşitli araştırmalar prostat kanserli hastaların, prostat kanseri olmayanlara göre yüksek serum PSA seviyelerine sahip olduğunu belirtmiştir. PSA için en sık kullanılan eşik değer 4 ng/ml'dir. Serum PSA konsantrasyonu 4 ila 10 ng/ml arasında olduğunda, normal dijital rektal muayene (DRM) bulguları ile erkeklerde prostat biyopsisi incelemesi sonucu kanser tespiti insidansı yaklaşık %25'tir. 10 ng/ml üzerinde serum PSA düzeyi ile biyopsi incelemesi sonucu kanser insidansı yaklaşık %67'ye yükselir. Bununla birlikte, kanser riski PSA düzeyi 4 ng/ml'nin altındaki değerlerde serum PSA düzeyi ile orantılıdır. 2 ng/ml den az bir serum PSA değeri ile kanser olasılığı % 2'den az iken, 2,5 ile 4 ng/ml arasındaki PSA değerleri ise %18'dir. Büyük tarama serileri 2.5 ve 4.0 ng/ml arası serum PSA düzeyleri olan erkeklerde de klinik olarak anlamlı kanserlerin varlığını gösterdiği gibi, bazı uzmanlar genç erkeklerde kanser erken teşhisini artırmak için PSA sınır değerinin 2,5 ng/ml'ye indirilmesini önermişlerdir (Epstein, 2016).

Serum PSA düzeyi prostat kanseri için tanısal değildir. Bunun sebebi benign prostat dokusunun da PSA ürettiği olmasıdır. Prostatit, enfarktüs, prostat enstrümantasyonu ve ejakülasyon gibi diğer faktörler de serum PSA düzeylerini artırmaktadır (Epstein, 2016).

Bu çalışmada amaç; prostat adenokarsinomlarında prostatit varlığında serum PSA düzeyinin, prostatit olmayan vakalarla karşılaştırılması ve bunun neticesinde sonucun istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının belirlenmesidir. Böylece ürolojide sık kullanılan bir tetkik olan serum PSA düzeyinin yorumlanmasına katkıda bulunulacaktır.

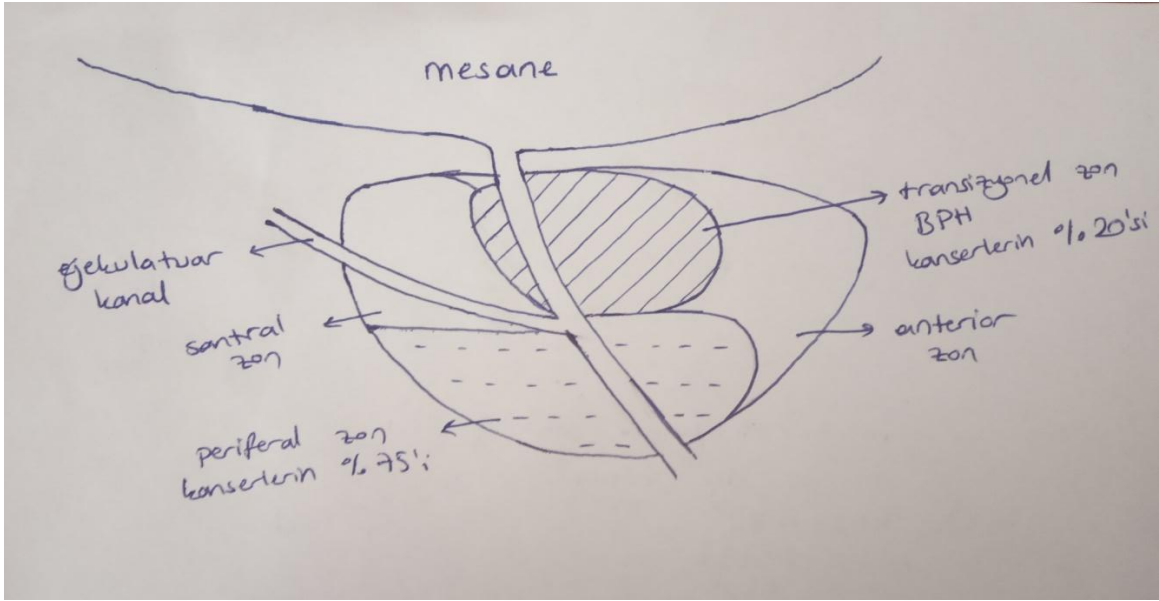
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prostat

#### 2.1.1. Prostat Anatomisi

Prostat erişkin erkeklerde yaklaşık 30-40 gr ağırlığındadır. Tabanı mesane boynu proksimalinde ve apeksi ürogenital diyaframın distaline yakın bir yerde konumlanan ters çevrilmiş koni şekline sahiptir. Prostatik üretra bezin santralinden geçerek verumontanumun ön kısmında 35 derecelik açı yapar (McNeal, 1981). Posteriorde Denonviller fasya olarak bilinen bağ dokusu ince, zar gibi bir tabakayla prostat ve seminal vezikülleri rektumdan ayırır (Epstein, 2016). Sağ ve sol lob hala orta hat oluşunun palpasyonuna dayalı adlandırılmasına rağmen bugünün anatomik teorileri prostatı iç ve dış bölgelere böler. İç bölge benign prostat hiperplazisinden daha çok etkilenir. Dış bölge ise karsinomların yerleşim yeridir. Bununla birlikte bazı benign prostat hiperplazileri dış bölgede gelişebilirken bazı prostat karsinomları santralde meydana gelebilir. Prostat dört zona ayrılır: Bunlar anterior fibromusküler stroma, santral zon, periferik zon, periüretral kanalları ve daha büyük geçiş zonunu çevreleyen preprostatik bölgedir (McNeal, 1981), (Şekil 2.1).

Prostatın yaklaşık üçte birini oluşturan anterior fibromusküler stroma, çok az bez içerir. Düz kas dokusu ve yoğun fibröz dokudan oluşur. Santral zon , verumontanum apeks ve mesane boynu tabanı ile duktus ejakulatoriusu çevreleyen bir koni şeklinde kütle oluşturur. Periferik zon en büyük bölgedir ve prostat glandüler dokusunun % 75'ini oluşturur. Periferik zon santral zonun distalinde posterior, posterolateral ve lateral olarak prostat iç tarafının çevresinde uzanan at nalı şeklinde bir yapıdır. Preprostatik bölgenin en kritik bölgesi hiperplaziden en çok etkilenen transisyonel zondur. Prostatın santral ve periferik bölgelere ayrılmasının amacı kısmen histolojik farklılıklar ve bu iki alanı etkileyen hastalıkların farklılıkları sebebiyledir. Tanı açısından dikkat çekici bir bulgu, santral zonun histolojik görüntüsünün yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziyi taklit etmesidir (PİN). Periferik zon karsinomlardan daha fazla etkilenir. Buna karşın santral zon karsinom kökeni için ender bir alandır. Ancak büyük periferik zon tümörleri tarafından sekonder olarak infiltre edilebilir (Epstein, 2016).



Şekil 2.1: Prostat zonal anatomisi (Şekil çiziminde Niranjhan J.Sathianathen, Badrinath R. Konety, Juanita Crook, Fred Saad, Nathan Lawrentschuk; Landmarks in prostate cancer. Nature Reviews Urology 2018; 15(10):627-642 isimli makaleden esinlenilmiştir.)

### 2.1.2. Prostatın Histolojisi

Prostat stromal ve epitelyal elemanlardan oluşur. Prostat, epitel hücreleri üretradan dallanan asinüs içinde sona eren, kanallardan meydana gelen bezler şeklinde düzenlenmiştir. Prostatik kanal ve asinüs arasındaki fark küçük büyütmede belirlenen yapısal ayrıma dayanmaktadır. Kanallar, lobüler birimler olarak gruplanmış yuvarlak yapıları olan asinilerin aksine, uzun tübüler yapılardan oluşur. Küçük kanallar kesitte asiniden ayırt edilemez.

Prostatdaki epitelyal hücreler şunlardır:

- Ürotelyal (transisyonel) hücreler
- Sekretuar hücreler
- Bazal hücreler
- Nöroendokrin hücreler

Prostatik üretranın proksimal bölümleri üretra benzeri ürotelyum ile döşenir. Hem prostatik kanalların distal bölümleri hem de dağınık prostat asinide ürotelyum ile karışık kübik ve kolumnar epitel alanları olabilir. Ürotelyum periferik prostat kanallarında ve asini içerisinde görülürse, bu ürotelyal metaplazi olarak isimlendirilir. Bu yanlış bir adlandırmadır çünkü bunun farklı bir hücre tipinin metaplazisi olduğuna dair kanıt yoktur. Bu prostat boyunca bebeklerde ve yenidoğanlarda görülebilir. Ürotel, uzun eksenini genellikle bazal membrana paralel sıklıkla nükleer oluk içeren içsi şekilli epitel hücrelerinden oluşur. Ürotel kübik, soluk boyanan prostatik glandüler epiteli yavaşça ortadan kaldırır (Epstein, 2016).

Kolumnar sekretuar epitel hücreleri uzun, soluk veya berrak sitoplazmalıdır. Bu hücreler prostat spesifik antijen (PSA) ve prostata özgü asit fosfataz (PSAP) ile pozitif boyanırlar. Sekretuar hücreler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin antikörlerine karşı immünoreaktivite göstermezler (Hedrick, 1989). Korpora amilasea 20-40 yaş arasındaki erkeklerin prostat bezinde yaklaşık %25 oranında görülür ve karsinomlarda çok nadirdir (Humphrey, 1990). Korpora amilasea yuvarlak, laminar, hyalen eozinofilik yapılardır ve kalsifiye olabilir. Lipofuksinin başlangıçta seminal vezikül epiteli için tanısal olduğu düşünülse de benign prostat bezlerinde olguların yaklaşık yarısında hematoksilen eozin boyalı kesitlerde görülebilir. Görünümü sarı-kahverengi veya soluk gri-kahverengi, koyu mavi kenarlı olabilir (Epstein, 2016).

Bazal hücreler sekretuar hücreler altında uzanmaktadır. Bazal hücre çekirdekleri puro şeklinde, fibroblasta benzemekte olup bazal membrana paralel uzanmaktadır. Hücreler benign bezlerde göze çarpmaz ve çevredeki fibroblastlardan ayırt etmek zor olabilir. Bazal hücreleri tanımak ve onları fibroblastlardan ayırmak veya prostat kanserinde yapay iki sıralı hücre tabakasını ayırt etmek önemlidir. Çünkü bazal hücreler prostat kanserinde bulunmaz ve prostat kanserini taklit eden durumlarda tespit edilir (Totten ve ark 1953, Brandes ve ark 1964). Fibroblastların yoğun hiperkromatik ve sivri çekirdekleri olmasına karşılık bazal hücreler, düz kas hücreleri gibi daha ovoid çekirdekleri ve soluk kromatinleri ile tanınırlar. Bazı kurumların materyallerinde, bazal hücre çekirdekleri daha gri-mavi olup bir halo ile çevrilidir, bununla birlikte sekretuar hücrelerin çekirdeği kırmızımsı mor izlenir. Bazal hücreler yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziyi taklit eden belirgin nükleol gösterebilir. Ayrıca bazal hücreler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile saptanabilir (Hedrick 1989). Bazal hücreler hiperplastik bezlerde bu antikörlerle uniform ya da kesintili boyanabileceği gibi hiç boyanmayabilir. Bazal hücreler salgı hücrelerinden daha az farklılaşmış olup PSA ve PSAP gibi sekretuar ürünleri içermezler (Warhol 1985). Bazal hücreler myoepitelyal hücre değildir. Düz kas aktini ya da S-100 antikoru ile ekspresyon göstermezler ve

ultrastrüktürel olarak kontraktıl eleman içermedikleri görülür (Srigley 1990, Howat 1988). Bazal hücrelerin sekretuar hücrelerin kök hücreleri olduğu düşünölmektedir; prostat içindeki proliferen hücrelerin büyük bölümü bazal hücrelerdir (Bonkhoff 1994).

Prostat epitel hücrelerinin dördüncüsü, nöroendokrin farklılaşma gösteren hücrelerdir. Prostat, çoğu genitoüriner organdan daha fazla endokrin-parakrin hücre içerir (Epstein, 2016).

Stromal hücreler, iskelet ve düz kas hücreleri, fibroblastlar, sinirler ve endotelial hücrelerdir. Prostat bezinin distal kısmında (apikal kısmında), ürogenital diyaframın iskelet kası prostat içine uzanır (Kost 1964, Manley 1966). Buna rağmen genellikle bezin dışında iskelet kas liflerinin, apikal ve anteriorda, prostatın periferik kısmına uzanması ender değildir. Normal prostatta küçük sinir demetleri bulunabilir. Bazen, ganglion hücreleri ve paragangliyonlar görölebilir ki genellikle bunlar bezin dış kısmındadır. Cowper bezi de bazen iğne biyopsisinde görölebilir (Epstein, 2016).

### **2.1.3. Prostatın Embriyolojisi**

Prostat bezinin gelişimi, 8-12. haftalarda insan koryonik gonadotropinin etkisiyle salgılanan testosteron tarafından sağlanır. Prostat epiteli üretral tomurcuğun endodermal epitelinden köken alırken çevre mezenşim prostat stroma ve kas bölümünü oluşturur. Prostat bezi doğum anında küçük olup puberteye kadar dinlenme safhasındadır. Puberteyle birlikte büyümeye başlar (Balbay, 2008).

### **2.1.4. Prostatın Fizyolojisi**

Prostat sıvısı ince ve alkalin pH'ya sahip süt görünümünde bir sıvıdır ve bu alkali özellik ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için önemlidir. Çünkü kadınlarda özellikle vajina salgısı asidik karakterde olduğu için prostat salgısının alkali olması spermlerin kadın genital sisteminde canlı kalmasını sağlar. Prostat sıvısının içinde su, sitrik asit, asit fosfataz, amilaz, kolesterol, çinko, tamponlayıcı tuzlar, fosfolipidler, protoglandinler, prostat spesifik antijen (PSA), seminal plazmin, kalsiyum sitrat, fosfat iyonları, pıhtılaşma sağlayıcı enzim ve plazminojen maddeleri bulunur. Yani hem pıhtı oluşturucu enzim hem de pıhtıyı eritici enzimler bir arada bulunur. Bu sıvı semen sıvısının % 30'unu oluşturur. Ejekülyasyondan hemen sonra semenin pıhtılaşması onun koitus sonrasında vajinanın derin kısımlarına tutunmasını sağlar. Pıhtılaşma işleminde kalsiyum iyonları rol oynar. Ejekülyasyondan yaklaşık 15-30 dakika sonra prostat salgısında bulunan profibrinolizin fibrinolizine dönüşerek pıhtıyı eritir. Bu işleme likefaksiyon denir (Balbay, 2008).

## 2.2. Prostat Adenokarsinomu

### 2.2.1. Genel özellikler

Prostat kanseri, dünya genelinde akciğer kanserinden sonra erkeklerde en sık görülen ikinci malignitedir, 2018'de 1.276.106 yeni olgu tespit edilmiştir ve 2018'de 358.989 ölüme (erkeklerde kanserin neden olduğu tüm ölümlerin %3,8'i) neden olmuştur (Bray 2018, Ferlay 2019). Prostat kanserine bağlı ölüm hızı 1990'dan bu yana azalmaktadır. Beş yıllık sağ kalım oranı 1970'lerde %69 iken, günümüzde prostat kanserinden beş yıl içinde ölüm görülmemektedir (Mills, 2015).

Otopside prostat kanseri insidansı yaş ile artar ve prostatın patolojik örnekleme yöntemine göre değişir. Bir çalışmada adli tıp olgularında travma sonucu ölen 50 yaş altı erkeklerde klinik olarak bulgu vermeyen ancak histolojik olarak %34 oranında tespit edilen prostat kanseri saptanmıştır (Sakr ve ark, 1993).

Elli yaşından genç hastalarda prostat kanseri küçük belirsiz kanserlerden, ileri evre tedavi edilemez hastalığa doğru geniş bir spektrum gösterir (Mills, 2015).

Çocukluk çağı ve adolesanlarda prostat adenokarsinomu nadir görülür. 10 yaşın altında 5 olgu, 10-21 yaş arasında 21 olgu bildirilmiştir (Shimada, 1980). Bu hastalarda obstrüktif semptomlar görülebilir ve tanı anında prostat kanseri ileri evrede olabilir. Tümörün metastaz paterni erişkin hastadakine benzer. Bu tümörlerin hemen hemen tümü az diferansiye ve tedaviye yanıtız olup ortalama sağkalım 3-10 ay arasındadır (Mills, 2015).

### 2.2.2. Klinik Özellikler

Serum PSA düzeyi ve dijital rektal muayene, prostat kanseri tanısı ve tedavi seçenekleri açısından önemli parametrelerdir (Sarıkaya, 2014). Prostat kanseri olmayan erkeklerde de yüksek PSA değerleri görülebileceğinden, prostat biyopsisi prostat kanseri tanısı için altın standarttır (Rawla, 2019). Transrektal ultrasonografi (TRUSG) 5 mm çapa kadar karsinomları saptayabilir (hipoekoik lezyonlar olarak görülürler). Bununla birlikte bu görüntüleme tekniğinde, izoekoik olan prostatik tümörlerin %30'luk bir kısmı gözden kaçırıldığından dolayı, TRUSG'nin tarama için etkili bir yöntem olduğu kanıtlanamamıştır (Rosai, 2011).

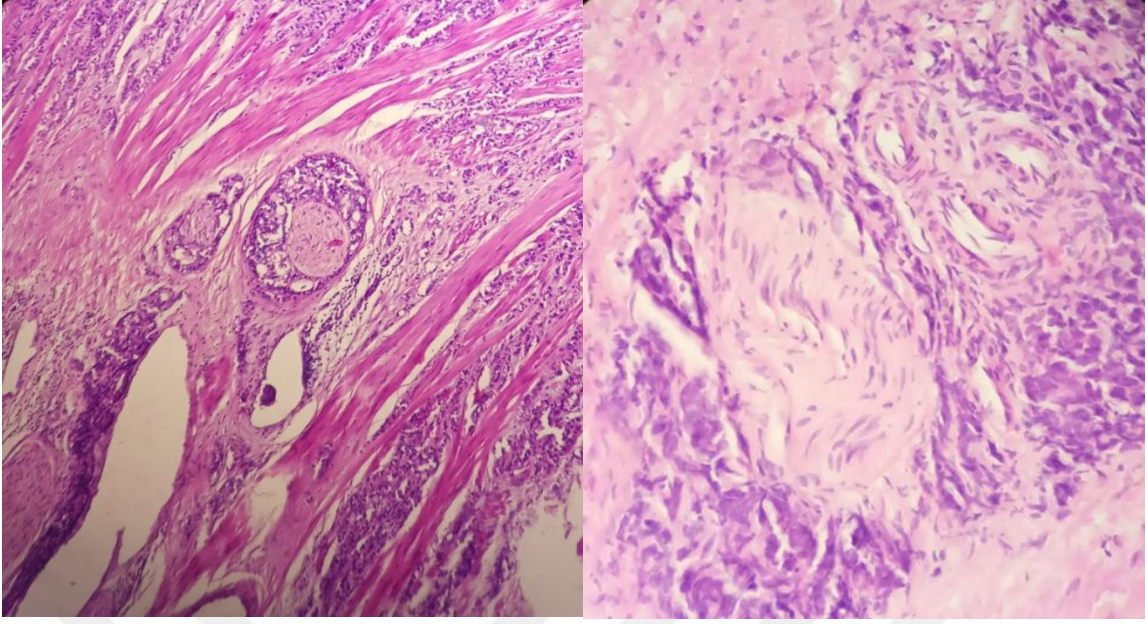


PSA prostat tümörlerinin çoğundan salgılanır. Ortalama bir prostat karsinomu normal prostat dokusundan 10 kat daha fazla PSA üretir. Nodüler hiperplazide hafif derecede PSA yüksekliği olabilir. Fakat 4 ng/ml'nin üzerindeki düzeylerde ardışık kontroller yapılır ve yükselişin devam ettiği olgularda biyopsi uygulanır. Prostatik karsinomlarının neredeyse yarısında PSA 10 ng/ml'nin üzerindedir. Serum PSA yüksekliği aynı zamanda prostatitlerde, prostatik enfarktta, iğne biyopsi veya TUR gibi prostata major travmalarda da ortaya çıkar, fakat bu yükselişler geçici olup uygun tedavi ile geriler (Rosai, 2011).

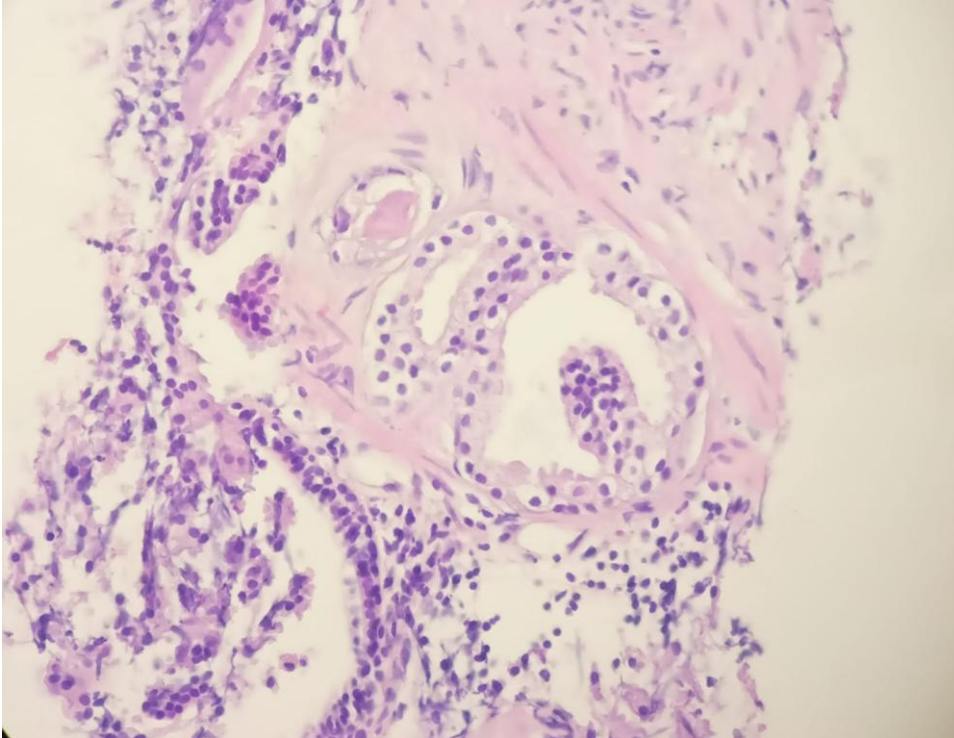
### **2.2.3. Patolojik Özellikler**

Makroskopik olarak prostat tümörünü görmek zor olabilir. Fakat sıklıkla gri veya sarımsı renkte , kötü sınırlı, sert bir alan olarak saptanabilir (Rosai, 2011).

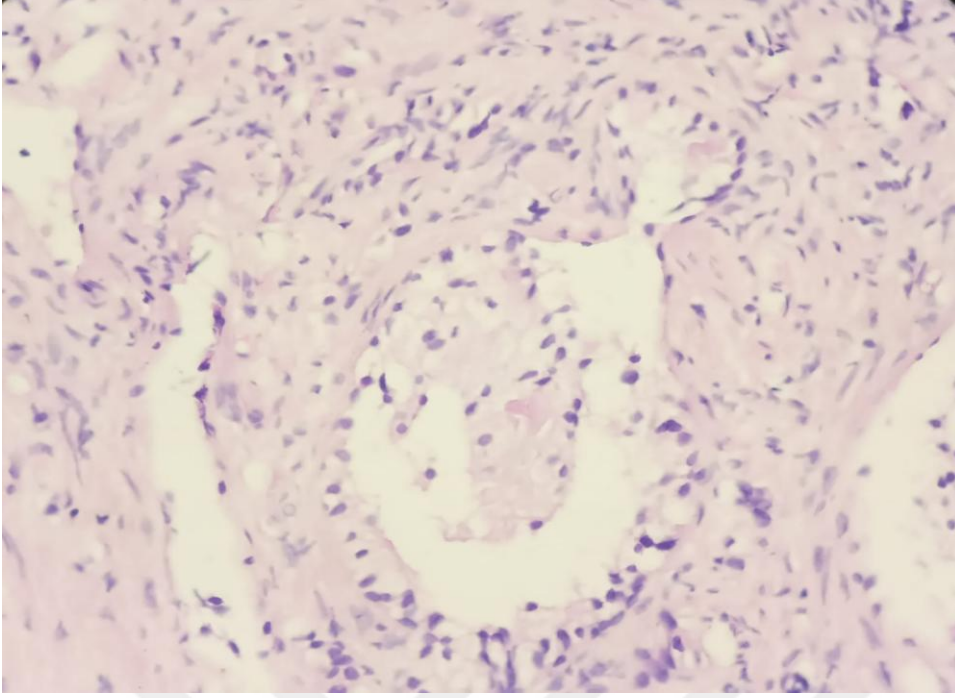
Mikroskopik olarak benign bezlerde olmayan ve bu sebeple kanser için diagnostik olan üç özellik vardır. Bunlar perinöral invazyon (Şekil 2.2), müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodül, Şekil 2.4) ve glomerülasyondur (Şekil 2.3). Bazen intralüminal müsinöz sekresyonlar o kadar yoğun olur ki fokal olarak organize olabilirler. Bu, müsinöz fibroplazi veya kollajenöz mikronodül olarak bilinir. Tipik olarak belirgin gevşek fibröz doku ve içinde fibroblastların gelişimi ile karakterizedir. Glomerülasyonlar, bezlerin translüminal olmayan kribriform proliferasyonlarından meydana gelir. Daha çok bu kribriform oluşumlar beze sadece bir köşesinden tutunur, yüzeysel olarak glomerüle benzer bir yapı meydana getirir. Perinöral invazyon, adenokarsinom gösteren iğne biyopsilerinin yaklaşık %20'sinde görülür. Perinöral invazyon benign prostatik bezlerin perinöral çentiklenmesinden ayrılmalıdır (Epstein, 2016).



Şekil 2.2 : Prostat adenokarsinomunda perinöral invazyon



Şekil 2.3: Prostat adenokarsinomunda glomerülasyon



Şekil 2.4: Prostat adenokarsinomunda müsinöz fibroplazi

Benign bezlerle karşılaştırıldığında adenokarsinomda daha sık görülen özellikler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (Epstein, 2016).

Tablo 2.1: Benign bezlerle karşılaştırıldığı zaman adenokarsinomda daha yaygın görülen özellikler

<b>Nükleer</b>	<b>Sitoplazmik</b>	<b>Lümendeki Materyal</b>
Nükleolde belirginleşme	Amfofilik	Mavimsi tonda müsinöz salgı
Nükleusta genişleme	Lüminal sınırlarda keskin görünüm	Pembe amorf salgı
Hiperkromatik değişiklikler	Lipofuksin olmayışı	Kristalloidler
Mitoz		Korpora amilasea olmaması
Apoptoz		

Karsinom şüphesini artıran bir patern de kalabalık (sayıca artmış) bezlerdir. Prostatta adenokarsinom lehine şüpheli ikinci yapısal patern ise büyük benign bezlere yakın duran küçük bez yapılarıdır. Çoğu adenokanserde, neoplastik bezler komşu benign bezlerden daha küçüktür. Benign bezler daha büyük boyutları, papiller içe katlanmaları ve dallanmaları ile tanınırlar (Epstein, 2016).

Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde rahatça adenokarsinom tanısı konulamayan vakalarda sorun immünohistokimyasal yöntemlerle çözülür. Bazal hücrelerinin olmaması adenokarsinom tanısını destekler. Bazal hücreleri tespit etmek için en sık tercih edilen antikör yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerdir (34 Beta E12, sitokeratin 5/6). Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler benign bezlerde bazal hücrelerin sitoplazmalarında lokalizedir ve prostat kanserinde ise negatiftir. P63 antikörleri benign prostat glandlarının bazal hücrelerinde mevcuttur. p40 antikörü de p63'e benzerlik gösterir. Nadiren, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve daha az olarak p63 antikörleri ile pozitif boyanan kanser hücreleri görülebilir, bunlar bazal hücre dağılımında değilseler, kanserde aberan antijen ekspresyonu gösteren hücreler olabilir (Epstein, 2016).

Alfa metil-CoA-rasemaz (AMACR), dallı zincirli yağlı asitlerin beta oksidasyonuna katılan bir enzim olup, prostat kanserinde önemli ölçüde yüksek regüle olur. Gen ürününe, P504S proteinine karşı antikörler geliştirilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak prostat kanserlerinin çoğunluğu AMACR için pozitif olup, boyama paterni ince nokta benzeri ve lüminaldır (Epstein, 2016).

Prostat adenokarsinomlarının sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (Humphrey, 2015):

#### Asiner adenokarsinoma

- Atrofik
- Psödohiperplastik
- Mikrokistik
- Köpüksü gland
- Müsinöz (kolloid)
- Taşlı yüzük hücre benzeri
- Pleomorfik dev hücreli
- Sarkomatoid

#### Duktal adenokarsinoma

- Kribriform
- Papiller
- Solid

## Nöroendokrin Tümör

Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom

İyi diferansiye nöroendokrin tümör

Küçük hücreli nöroendokrin karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Prostat adenokarsinomlarının derecelendirilmesinde Gleason derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem uygulamaya başlanmasından yaklaşık 40 yıl sonra prostat kanseri için en güçlü prognostik parametrelerden biri olmaya devam etmektedir (Epstein, 2016). Gleason derecelendirme sistemi zamanla modifiye edilmiştir. Aşağıda 2005'te Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği tarafından modifiye edilen Gleason sistemi sunulmuştur (Epstein 2016), (Şekil 2.5, 2.6, 2.7):

### Grade 1

- Birbirine oldukça yakın yerleşimli ama birbirinden ayrı, tek tip, yuvarlak-oval, orta boyda glandlardan oluşan iyi sınırlı nodül

### Grade 2

- Grade 1'e benzer şekilde, görece iyi sınırlı ama tümör nodülü kenarında minimal infiltrasyon olabilir.
- Bezler daha gevşek yerleşmiştir ve Gleason Grade 1'deki kadar uniform değildir.

### Grade 3

- Belirgin glandüler yapılar
- Gleason grade 1 veya 2'ye göre daha ufak bezler
- Tümör dışı prostat glandularının içini ve çevresini infiltre eder
- Boyut ve şekilde belirgin değişiklikler

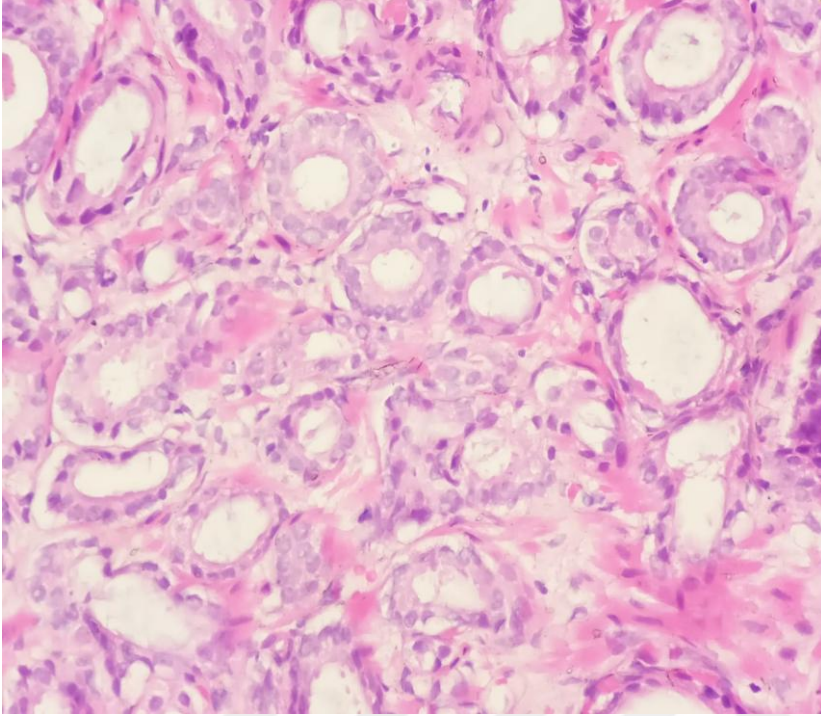
### Grade 4

- Kaynaşmış mikroasiner bezler
- Kötü biçimli glandlar ve kötü forme gland lümenleri
- Kribriiform yapılar
- Hipernefromatoid yapı

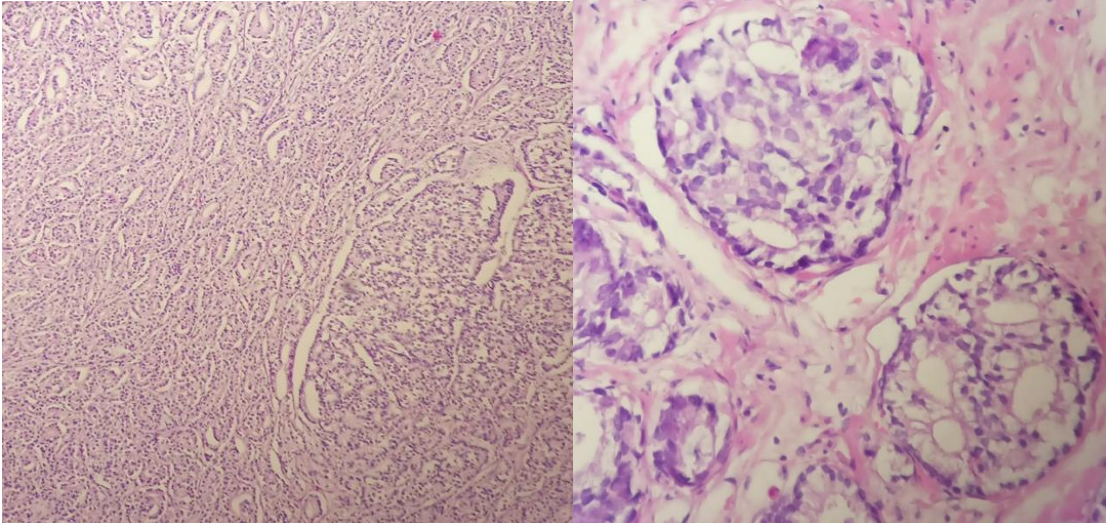
### Grade 5

- Glandüler farklılaşma bulunmaz, solid tabaka yapıları, kordonlar veya tek hücrelerden oluşur.

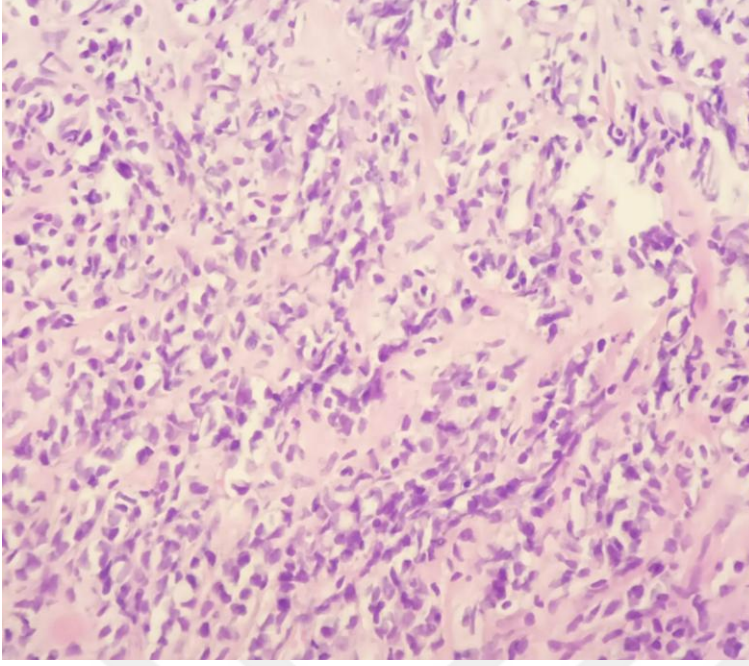
- Papilla yapıları, kribriform veya solid kitleler ile çevrili santral nekroza sahip komedokarsinom



Şekil 2.5: Gleason grade 3 prostat adenokarsinomu



Şekil 2.6: Gleason grade 4 prostat adenokarsinomu



Şekil 2.7: Gleason grade 5 prostat adenokarsinomu

Gleason skoru en sık görülen iki paternin toplamıdır. Hem primer (baskın) hem de sekonder (ikinci en sık görülen) yapısal paternler tanımlanmakta ve en diferansiye olan 1 ve en az diferansiye olan 5 olmak üzere 1 ile 5 arasında bir sayı ile ifade edilmektedir. Eğer bir tümörde sadece bir histolojik patern varsa primer ve sekonder paternlere aynı sayı verilir. Gleason skoru 2'de ( $1+1=2$ ), tümörün tamamında Gleason patern 1 tümör mevcutken, Gleason skor 10'da ( $5+5=10$ ) her tarafta indiferansiye tümör görülmektedir. Baskın şekilde Gleason patern 3 ve daha az oranda Gleason patern 4 bulunan bir tümörde Gleason skoru 7'dir ( $3+4=7$ ). Baskın şekilde Gleason patern 4 ve daha az oranda Gleason patern 3 bulunan bir tümörde de Gleason skoru 7'dir ( $4+3=7$ ). İğne biyopsisi materyallerinde herhangi miktardaki bir yüksek dereceli tümör Gleason skoruna dahil edilmelidir. Örneğin, %98 Gleason patern 3 ve %2 Gleason patern 4 bulunan bir iğne biyopsisi Gleason skor  $3+4=7$  olarak değerlendirilmelidir. Tüm spesmenlerde yüksek dereceli kanser durumunda, eğer tümör alanının %5'inden azını kaplıyorsa düşük dereceli patern ihmal edilmelidir. Mesela, %98'i Gleason patern 4 ve %2'si Gleason patern 3 olan bir tümör ,  $4+4=8$  olarak raporlanmalıdır (Epstein, 2016).

Üçüncül Gleason paterni radikal prostatektomi örneklerinde yaygındır. Gleason paterni 5, üçüncül bir paterni olarak mevcut olduğunda, varlığı raporda belirtilmelidir (Gleason, 1974). Örneğin, birincil Gleason paterninin 3 , ikincil paternin 4, tersiyer paternin 5 olduğu bir durumda Gleason skoru 7 ( $3 + 4$ )'dir ama Gleason patern 5'in varlığı da raporlanmalıdır.

Günümüzde, birkaç nedenle iğne biyopsisinde prostat karsinomuna Gleason skor 2-4 verilmemesi gerektiği kabul edilmektedir. Bunlardan biri, uzmanlar arasında bile tekrarlanabilirliğin düşük olmasıdır. Çeşitli çalışmalarda iğne biyopsisinde Gleason skor 2-4 olarak belirtilen tümörlerin , çoğunlukla yüksek dereceli ve yüksek evreli hastalıklar olarak görüldüğünün saptanması bir diğer nedendir. Bir başka neden iğne biyopsisinde bir nodülün tümüyle sınırlı olduğuna karar verecek şekilde bütün kenarlarının görülmemesidir. Bu sebeple, iğne biyopsilerinde çok düşük dereceli görülen lezyonların çoğu ürolojik patologlar tarafından Gleason skoru  $3+2=5$  veya  $3+3=6$  olarak kabul edilmiştir (Epstein, 2016).

Gleason skoru (2-10) prognoz ve hasta yönetimi amacıyla farklı gruplara ayrılmıştır (Tablo 2.2). Epstein ve arkadaşları önerilen gruplama skorlarını 5 prognostik kategoriye, sınıf 1-5'e göre gruplandırdı (Pierorazio, 2013). 2014 (ISUP International Society of Urological Pathology) Konsensüs Konferansında, bu prognostik sistemin detayları açıklığa kavuşturuldu ve Gleason sistemi ile birlikte kullanılması önerildi (Epstein, 2016). Bu sınıflandırma daha sonra cerrahi ve radyasyon kohortlarındaki diğer bağımsız çalışmalar tarafından da doğrulandı. Hayatta kalma ile önemli bir korelasyon gösterdi (Delahunt 2015, Samaratunga 2015, Berney 2016) . Yeni grade gruplaması 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında da onaylanmıştır. Grade gruplaması ISUP tarafından da onaylanmıştır ve bazı yayınlarda ISUP notu olarak adlandırılmaktadır.

Tablo 2.2 : Grade grup tablosu

Gleason Skor	Grade Grup
6 veya 6'dan düşük	1
$3+4=7$	2
$4+3=7$	3
$4+4=8$	4
$3+5=8$	4
$5+3=8$	4
9-10	5

Prostat adenokarsinomlarında evrelendirme çok önemli bir prognostik faktör olup aşağıda patolojik evreleme belirtilmiştir (Amin 2017).



Primer Tümör (pT) (T1 evrelemesi güncel sistemde kullanılmamaktadır.)

pT2: Organa sınırlı tümör

pT3: Ekstraprostatik yayılım

pT3a: Ekstraprostatik yayılım (unilateral ya da bilateral) veya mesane boynunun mikroskopik invazyonu

pT3b: Seminal vezikül invazyonu

pT4: Tümörün seminal vezikül dışındaki diğer organlara ( eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları, ve/veya pelvik duvar) fikse veya invaze olması

Bölgesel Lenf Nodları (pN)

pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi

pN0: Pozitif lenf nodu yok

pN1: Bölgesel lenf noduna/nodlarına metastaz

Uzak metastaz (pM)

pM1: Uzak metastaz

pM1a: Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı

pM1b: Kemik metastazı

pM1c: Kemik dışı diğer organlara metastaz

Prostat kanserinin tedavisi çeşitlilik gösterir. Radikal prostatektomi, kriyoterapiyi de içeren hedefe yönelik tedavi, radyasyon brakiterapi, hormonal tedavi ve ertelemeli ('bekle ve gör') tedavi bunlardandır. Bu tedavi seçeneklerinin hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusu belirsizdir ve hala tartışmalıdır ( Walsh 2007, Cheng 1999, Gibbons 1993).

Prostat adenokarsinomunda prognozu değerlendirmede çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Bunlar aşağıda listelenmiştir (Rosai, 2011).

- Patolojik evre
- Klinik evre
- Mikroskopik derecelendirme

- Cerrahi sınırlar
- Tümör hacmi
- Yaş
- Irk
- İlk tanı yöntemi
- PSA serum düzeyleri
- PSA immünoreaktivitesi
- Perinöral invazyon
- Lenfovasküler invazyon
- Neovaskülarite
- Nöroendokrin özellikler
- Belirgin reaktif stroma
- Androjen reseptör durumu
- DNA ploidi
- Proliferasyon indeksi
- Kromozomal anomaliler
- P53 ekspresyonu
- RAS onkogen
- BCL2 onkogeni varlığı
- Dolaşan tümör hücreleri
- Diğer moleküler genetik belirleyiciler (distal 8q kazanımı, p21-waft, p27-kip1, p34-cdc-2, p120, çok sayıda siklinler ve katepsin-D)

### **2.3. Prostatit**

Akut ve kronik prostatit, ürolojide sık görülen hastalıklar olmasına rağmen, klinik olarak tanı konur ve antibiyotiklerle tedavi edilir, bu sebeple semptomatik prostatit için eksizyon yapılan örneklerin histolojik incelemesi nadirdir. Akut bakteriyel prostatit asini içinde ve çevresinde nötrofil kümeleri, intraduktal deskuame hücreli debri, stromal ödem ve hiperemi içerir. Etkili antibiyotik kullanımı ile semptomatik prostat apseleri oluşumu enderdir (Granados ve ark. 1992, Sohlberg 1991, Mamo ve ark. 1992). Prostat apseleri en sık, çoğunlukla koliform organizmalar nedeniyle, alt üriner sistem enfeksiyonuna sekonder olarak önceden varolan mesane çıkış obstrüksiyonu olan kişilerde görülür. Çok daha nadiren, prostat apseleri, ekstraüriner enfeksiyonların yayılması ile neticelenir. Bu durumun en sık nedeni derinin stafillokok enfeksiyonlarıdır. Prostat apseleri, biyopsi veya enstrümantasyonun bir komplikasyonu olarak da görülebilir. Diğer risk faktörleri arasında

immünespresyon, diyabet, internal protezler, kronik böbrek yetmezliği , kalıcı kateter ve kronik prostatit bulunur (Epstein, 2016). Histolojik olarak semptomatik kronik prostatit, iyi huylu prostat hiperplazisi için yaygın olarak alınan rezeksiyon örneklerinde görülen kronik enflamasyondan ayırt edilemez. Kronik inflamasyon tipik olarak prostatın periglandüler dağılımında plazma hücrelerinin bir karışımını içerir. Çeşitli çalışmalarda önemli kronik enflamasyon gösteren çok sayıda prostat örneğinde kültürde organizma ürememiştir (Gorelick ve ark. 1988, Kohnen ve ark. 1979) . Ayrıca kültür pozitif prostat örneklerinde, dokuda belirgin bir iltihap sıklıkla yoktur (Nielsen ve ark, 1973). İnflame prostatik örnekler "akut veya kronik prostatit" yerine "akut veya kronik inflamasyon" tanısı önerilir (Epstein, 2016). Klinik prostatit serum PSA düzeyinde artışa sebep olabilir. Biyopside akut veya kronik inflamasyonun toplam serum PSA seviyelerinde bir artış ile korelasyonu konusunda çelişkili çalışmalar vardır (Hasui ve ark. 1994, Ornstein ve ark. 1998, Okada ve ark. 2000, Nadler ve ark. 1995). Kronik inflamasyonun histolojik varlığı konusunda, inflamasyon belirgin ise yorum yapılması önerilir. Akut inflamasyon varlığı eğer çok fokal değil ise belirtilir. Akut ve kronik inflamasyon maligniteyle karıştırılabilecek sitolojik anormalliklere neden olur (Epstein, 2016).

#### **2.4. Prostat Spesifik Antijen (PSA)**

Prostat spesifik antijen (PSA) duktal epitel ve prostatik asinide sentezlenir. Normal, hiperplastik ve malign prostat dokusunda bulunur (Gretzer MB ve ark, 2003). Seminal plazmanın bir bileşeni olarak prostatik kanalların lümeni içine salgılanır. Kapiller bazal membranı geçebilir, luminal hücrelerden epitel bazal membran ve stromayı geçerek difüzyon ile seruma ulaşır. PSA, insan glandüler kallikrein ailesinin bir serin proteazıdır. Seminal sıvıda ejakülasyonda spermi koruyan jel oluşturucu proteindir. PSA'nın işlevi pıhtı sıvılaştırıcı ve jel oluşturan proteinlerin proteolizi ile seminal pıhtıyı daha çözünür hale getirmektir. Çeşitli araştırmalar prostat kanserli hastaların, prostat kanseri olmayanlara göre yüksek serum PSA seviyelerine sahip olduğunu belirtmiştir. PSA için en sık kullanılan eşik değer 4 ng/ml'dir. Serum PSA konsantrasyonu 4 ila 10 ng/ml arasında olduğunda, normal dijital rektal muayene (DRM) ile erkeklerde prostat biyopsisinde kanser tespiti insidansı yaklaşık %25'tir. 10 ng/ml üzerinde serum PSA düzeyi ile biyopside kanser insidansı yaklaşık %67'ye yükselir. Bununla birlikte, kanser riski PSA düzeyi 4 ng/ml'nin altındaki değerlerde serum PSA düzeyi ile orantılıdır. 2 ng/ml den az bir serum PSA ile kanser olasılığı % 2'den az, 2,5 ile 4 ng/ml arasında ise %18'dir. Büyük tarama serileri 2.5 ve 4.0 ng/ml arası serum PSA düzeyleri olan erkeklerde de klinik olarak anlamlı kanserlerin varlığını gösterdiği gibi, bazı uzmanlar genç erkeklerde kanser erken

teşhisini artırmak için PSA sınır değerinin 2,5 ng/ml'ye indirilmesini önermişlerdir (Epstein, 2016).

Serum PSA düzeyi prostat kanseri için tanısal değildir. Bunun sebebi benign prostat dokusunun da serum PSA üretiliyor olmasıdır. Prostatit, enfarktüs, prostat enstrümantasyonu ve ejakülasyon gibi diğer faktörler de serum PSA düzeylerini artırmaktadır (Epstein, 2016).



### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 21/06/2019 Tarih ve 2019/1945 Sayılı etik kurulu kararı ile yürütüldü.

#### **3.1. Olgu Seçimi**

01.10.2018-31.05.2019 tarihleri arasında Anabilim Dalımızda prostat adenokarsinomu tanısı almış, 18-90 yaş arası 120 erkek hastanın iğne biyopsi, transuretral rezeksiyon ve prostatektomi materyallerindeki Hematoksilen-Eozin ile boyalı lamaları arşivden çıkarıldı, lezyonlar tekrar incelendi, prostatit olup olmadığı ve en yüksek gleason grade'i belirlendi. Ayrıca hastaların biyopsi ya da ameliyat öncesi en son bakılan serum PSA düzeyleri hastanemizin Enlil sisteminden elde edildi. Hastanemiz Enlil sisteminde serum PSA düzeyi hakkında bilgi bulunmayan vakalar çalışmaya alınmadı.

#### **3.2. Histopatolojik inceleme**

Seçilen vakaların %10'luk formol ile fikse edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin ile boyalı preparatları tekrar değerlendirilerek prostatit olup olmadığı ve en yüksek gleason grade' i belirlendi.

#### **3.3. İstatistiksel analiz**

Çalışmada hastaların yaşı, serum PSA düzeyi, en yüksek Gleason grade'i, prostatit varlığı bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak istatistiksel analiz edildi. Tüm değişkenlerin tanımlanmasında frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma ( $x \pm ss$ ), ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik), en düşük-en yüksek (minimum-maksimum) değerler gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbirlerine göre dağılım durumlarını gösteren çapraz tablolar oluşturularak analizleri ki-kare testi ile yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin (yaş, serum PSA düzeyi) normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile belirlendi. Normal dağılıma uymadığı belirlenen bu değişkenlerin analizlerinde non-parametrik testler kullanıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin çoklu gruplara ait karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi ve bu testin anlamlı farklı bulunduğu durumlarda farkın kaynağına yönelik ileri analizler olarak da ikili grup karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaş, serum PSA düzeyi ve Gleason grade değişkenleri arasında doğrusal ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayısı (r) aşağıdaki skalaya göre değerlendirildi:

Korelasyon katsayısı (r): 0,00-0,20: Çok zayıf ilişki

0,20-0,39: Zayıf ilişki

0,40-0,69: Orta düzeyde ilişki

0,70-0,89: Kuvvetli ilişki

0,90-1,00: Çok kuvvetli ilişki

Bütün analizlerde  $p < 0,05$  değeri (Bonferroni düzeltilmeli karşılaştırmalarda  $p < 0,017$  değeri) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 120 adet prostat adenokarsinomlu vaka alındı. Vakalardan en büyüğü 89 yaşında olup en küçüğü 50 yaşındaydı. Ortalama yaş  $67,8 \pm 8,1$  olup ortanca yaş 67 (62,25-73,00) idi. Bu vakaların toplamda 75 tanesinde prostatit mevcut iken (%62,5), 45 tanesinde prostatit mevcut değildi (%37,5), (Tablo 4.1). Serum PSA düzeyinin ortanca değeri 12,2 (5,91-23,22) ng/ml idi. Maksimum PSA değeri 1389,80 ng/ml olup, minimum PSA değeri 0,003 ng/ml idi. Vakaların 110 tanesinde serum PSA değeri sınır değer olarak kabul edilen 4 ng/ml' nin üzerindeyken (%91,6), 10 tanesinde 4 ng/ml'nin altındaydı (%8,4). Vakaların 32 tanesi Gleason grade 3 (%26,7), 45 tanesi Gleason grade 4 (%37,5), 43 tanesi ise Gleason grade 5 idi (%35,8), (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Vakaların Gleason grade'ine ve prostatit olup olmama durumuna göre sayı ve yüzde dağılımları.

	Gleason 3	Gleason 4	Gleason 5	Toplam
Prostatit var	20 (% 16,7)	27 (%22,5)	28 (%23,3)	75 (%62,5)
Prostatit yok	12 (%10,0)	18 (%15,0)	15 (%12,0)	45 (%37,5)

Gleason grade 3 olan vakaların ortanca PSA değeri 6,34 (4,66-11,21) ng/ml iken Gleason grade 4 olan vakaların ortanca PSA değeri 12,34 ng/ml (7,53-18,00), Gleason grade 5 olan vakaların ortanca PSA değeri ise 20,83 ng/ml (10,63-46,31) idi.

Gleason grade 3 olan vakaların ortanca yaşı 65 (60,25-68) iken Gleason grade 4 olan vakaların ortanca yaşı 68 (62-73), Gleason grade 5 olan vakaların ortanca yaşı ise 69 (64-79) idi.

Prostatit olan vakaların ortanca PSA değeri 11,77 (5,89-23,00) ng/ml , en yüksek PSA değeri 1389,80 ng/ml, en düşük PSA değeri 0,003 ng/ ml idi.

Prostatit olan vakaların ortanca yaşı 67 (63-72), en yüksek yaşı 89, en düşük yaşı 50 idi.

Prostatit olmayan vakaların ortanca PSA değeri 12,34 (6,25-23,96) ng/ml, en yüksek PSA değeri 459,50 ng/ml, en düşük PSA değeri 2,28 ng/ml idi (Tablo 4.2).

Prostatit olmayan vakaların ortanca yaşı 68 (61,5-73,5), en yüksek yaşı 87, en düşük yaşı 55 idi.

Prostatit olan Gleason grade 3 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama PSA değeri 6,90 (0,32-18,96) ng/ml, en yüksek PSA değeri 18,96 ng/ml, en düşük PSA değeri 0,32 ng/ml idi (Tablo 4.2).

Prostatit olan Gleason grade 3 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama yaş 65 (60,25-68), en yüksek yaş 80, en düşük yaş 50 idi.

Prostatit olan Gleason grade 4 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama PSA değeri 11,70 (6,46-17,44) ng/ml, en yüksek PSA değeri 1127 ng/ml, en düşük PSA değeri 2,23 ng/ml idi (Tablo 4.2).

Prostatit olan Gleason grade 4 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama yaş 68 (64-72), en yüksek yaş 84, en düşük yaş 5 idi.

Prostatit olan Gleason grade 5 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama PSA değeri 21,89 (10,66-60,44) ng/ml, en yüksek PSA değeri 1389,80 ng/ml, en düşük PSA değeri 0,003 ng/ml idi (Tablo 4.2).

Prostatit olan Gleason grade 5 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama yaş 68 (64-78,75), en yüksek yaş 89, en düşük yaş 52 idi.

Prostatit olmayan Gleason grade 3 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama PSA değeri 5,54 (4,70-10,52) ng/ml, en yüksek PSA değeri 21,75 ng/ml, en düşük PSA değeri 3,76 ng/ml idi (Tablo 4.2).

Prostatit olmayan Gleason grade 3 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama yaş 64,50 (60,5-68), en yüksek yaş 70, en düşük yaş 58 idi.

Prostatit olmayan Gleason grade 4 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama PSA değeri 14,22 (8,50-24,58) ng/ml, en yüksek PSA değeri 318,63 ng/ml, en düşük PSA değeri 2,63 ng/ml idi (Tablo 4.2).

Prostatit olmayan Gleason grade 4 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama yaş 67 (58-74), en yüksek yaş 81, en düşük yaş 55 idi.

Prostatit olmayan Gleason grade 5 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama PSA değeri 20,83 (9,38-42,63) ng/ml, en yüksek PSA değeri 459,50 ng/ml, en düşük PSA değeri 2,28 ng/ml idi (Tablo 4.2).

Prostatit olmayan Gleason grade 5 prostat adenokarsinomlu vakalarda; ortalama yaş 71 (64-79), en yüksek yaş 87, en düşük yaş 61 idi.



Tablo 4.2. Vakaların Gleason grade'i ve prostatit varlığına göre serum PSA düzeyinin (ng/ml) ortanca değeri

	Gleason 3	Gleason 4	Gleason 5
Prostatit olanlarda PSA	6,90 (0,32-18,96)	11,70 (6,46-17,44)	21,89 (10,66-60,44)
Prostatit olmayanlarda PSA	5,54 (4,70-10,52)	14,22 (8,50-24,58)	20,83 (9,38-42,63)

Prostatit olan (ortanca PSA değeri 11,77 ng/ml) ve prostatit olmayan (ortanca PSA değeri 12,34 ng/ml) vakalar karşılaştırıldığında ortanca PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,547$ ).

Prostatit olan (ortanca yaş 67) ve prostatit olmayan (ortanca yaş 68) vakalar karşılaştırıldığında olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,918$ ).

Prostatit olan vakalarda Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,002$ ), (Tablo 4.6). İleri analizde Gleason grade'leri ikili karşılaştırıldığında asıl farkı oluşturanın grade 3 ile grade 5 arasındaki fark olduğu görüldü (Tablo 4.3, Tablo 4.4., Tablo 4.5.)

Prostatit olan vakalarda Gleason grade 3 ve grade 4; serum PSA düzeyi ortanca değerleri açısından karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,042$ ), (Tablo 4.3).

Prostatit olan vakalarda Gleason grade 3 ve grade 5; serum PSA düzeyi ortanca değerleri açısından karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ), (Tablo 4.4).

Prostatit olan vakalarda Gleason grade 4 ve grade 5; serum PSA düzeyi ortanca değerleri açısından karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,042$ ), (Tablo 4.5).

Prostatit olmayan vakalarda Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,003$ ), (Tablo 4.6). İleri istatistiksel analizde (Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi) Gleason grade'leri ikili karşılaştırıldığında asıl farkı oluşturanların grade 3 ile grade 5 ve grade 3 ile grade 4 arasındaki fark olduğu görüldü (Tablo 4.3, Tablo 4.4., Tablo 4.5.).

Prostatit olmayan vakalarda Gleason grade 3 ve grade 4; serum PSA düzeyi ortanca değerleri açısından karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,009$ ), (Tablo 4.3).

Prostatit olan vakalarda Gleason grade 3 ve grade 5; serum PSA düzeyi ortanca değerleri açısından karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ), (Tablo 4.4).

Prostatit olan vakalarda Gleason grade 4 ve grade 5; serum PSA düzeyi ortanca değerleri açısından karşılaştırıldığında Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,202$ ), (Tablo 4.5).

Tablo 4.3. Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 3 ve 4' ün ikili karşılaştırılması

	Gleason 3	Gleason 4	p değeri
Prostatit olanlarda PSA	6,90 (0,32-18,96)	11,70 (6,46-17,44)	$p=0,042$
Prostatit olmayanlarda PSA	5,54 (4,70-10,52)	14,22 (8,50-24,58)	$p=0,009$
Prostatite bakılmaksızın PSA	6,34 (4,66-11,21)	12,34 (7,53-18,00)	$p=0,001$

Tablo 4.4. Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 3 ve 5' in ikili karşılaştırılması

	Gleason 3	Gleason 5	p değeri
Prostatit olanlarda PSA	6,90 (0,32-18,96)	21,89 (10,66-60,44)	$p=0,001$
Prostatit olmayanlarda PSA	5,54 (4,70-10,52)	20,83 (9,38-42,63)	$p=0,009$
Prostatite bakılmaksızın PSA	6,34 (4,66-11,21)	20,83 (10,63-46,31)	$p=0,000$

Tablo 4.5. Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 4 ve 5' in ikili karşılaştırılması

	Gleason 4	Gleason 5	p değeri
Prostatit olanlarda PSA	11,70 (6,46-17,44)	21,89 (10,66-60,44)	p=0,042
Prostatit olmayanlarda PSA	14,22 (8,50-24,58)	20,83 (9,38-42,63)	p=0,202
Prostatite bakılmaksızın PSA	12,34 (7,53-18,00)	20,83 (10,63-46,31)	p=0,014

Tablo 4.6. Serum PSA düzeyi (ng/ml) açısından Gleason grade 3, 4 ve 5'in karşılaştırılması

	Gleason 3	Gleason 4	Gleason 5	p değeri
Prostatit olanlarda PSA	6,90 (0,32-18,96)	11,70 (6,46-17,44)	21,89 (10,66-60,44)	p=0,002
Prostatit olmayanlarda PSA	5,54 (4,70-10,52)	14,22 (8,50-24,58)	20,83 (9,38-42,63)	p=0,003
Prostatite bakılmaksızın PSA	6,34 (4,66-11,21)	12,34 (7,53-18,00)	20,83 (10,63-46,31)	p=0,000

Prostatit varlığı dikkate alınmadan; Gleason grade'i ve serum PSA düzeyleri ortanca değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı (p=0,000), (Tablo 4.6).

Prostatit varlığı dikkate alınmadan; Gleason grade 3 ve grade 4'ün serum PSA düzeyleri ortanca değerleri istatistiksel olarak ikili karşılaştırıldığında Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı (p=0,001), (Tablo 4.3).

Prostatit varlığı dikkate alınmadan; Gleason grade 3 ve grade 5'in serum PSA düzeyleri ortanca değerleri istatistiksel olarak ikili karşılaştırıldığında Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı (p=0,000), (Tablo 4.4).

Prostatit varlığı dikkate alınmadan; Gleason grade 4 ve grade 5'in serum PSA düzeyleri ortanca değerleri istatistiksel olarak ikili karşılaştırıldığında Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı (p=0,014), (Tablo 4.5).

Gleason grade 3 olan vakaların 20 tanesinde (%62,5) prostatit var iken 12 tanesinde (%37,5) prostatit yoktu (Tablo 4.1).

Gleason grade 4 olan vakaların 27 tanesinde (%60) prostatit var iken 18 tanesinde (%40) prostatit yoktu (Tablo 4.1).

Gleason grade 5 olan vakaların 28 tanesinde (%65,1) prostatit var iken 15 tanesinde (%34,9) prostatit yoktu (Tablo 4.1).

Her üç grade'de de prostatit görülme oranı birbirine benzerdi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,884$ ).

Prostatit varlığına bakılmaksızın, serum PSA düzeyi ve Gleason grade'i Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,442$ ,  $p=0,001$ ).

Prostatit varlığına bakılmaksızın, serum PSA düzeyi ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,336$ ,  $p=0,001$ ).

Prostatit varlığına bakılmaksızın, Gleason grade'i ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,267$ ,  $p=0,003$ ).

Prostatit olan vakalarda, serum PSA düzeyi ve Gleason grade'i Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,409$ ,  $p=0,001$ ).

Prostatit olan vakalarda, serum PSA düzeyi ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında çok zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki tespit edildi ( $r:0,181$ ,  $p=0,121$ ).

Prostatit olan vakalarda, Gleason grade'i ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki tespit edildi ( $r:0,204$ ,  $p=0,080$ ).

Prostatit olmayan vakalarda, serum PSA düzeyi ve Gleason grade'i Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,491$ ,  $p=0,001$ ).

Prostatit olmayan vakalarda, serum PSA düzeyi ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,578$ ,  $p=0,001$ ).

Prostatit olmayan vakalarda, Gleason grade'i ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,370$ ,  $p=0,012$ ).

## 5. TARTIŞMA

Prostat kanseri, dünya genelinde akciğer kanserinden sonra erkeklerde en sık görülen ikinci malignitedir, 2018'de 1.276.106 yeni olgu tespit edilmiştir ve 2018'de erkeklerde kanserin neden olduğu tüm ölümlerin %3.8'ü olan 358.989 ölüme neden olmuştur (Bray 2018, Ferlay 2019). Dünyada prostat kanserinin insidansı ve mortalitesi artan yaşla ilişkilidir ve tanı sırasındaki ortalama yaş 66'dır. Prostat kanseri erken evrede asemptomatik olabilir ve sıklıkla indolent seyreder minimal tedavi gerektirebilir ya da hiç tedavi gerektirmeyebilir. Bununla birlikte, en sık görülen şikayet, prostat hipertrofisinden de kaynaklanabilecek tüm semptomlar, idrar yapma zorluğu, idrar yapmada artmış sıklık ve nokturidir. Aksiyal iskelet metastatik hastalığının en yaygın bölgesi olduğundan, hastalık daha ileri evresinde idrar retansiyonu ve sırt ağrısı ile ortaya çıkabilir. Pek çok prostat kanseri, normal olarak prostat dokusu ile eksprese edilen bir glikoprotein olan prostat spesifik antijenin (PSA>4 ng/mL) yükselmiş plazma seviyeleri temelinde tespit edilir. Bununla birlikte, kanserli olmayan erkeklerde de PSA'nın yüksek olduğu tespit edildiğinden, kanserin varlığını doğrulamak için bir doku biyopsisi ve bunun patolojik değerlendirilmesi standarttır. Diyet ve fiziksel aktivite, prostat kanseri gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Diyet faktörleri temel olarak dünya çapında gözlenen ve prostat kanseri insidans oranlarındaki etnik farklılıklar ile ilişkilidir (Chan 2005, Giovannucci 1993, Kolonel 1999, Platz 2003, Willis 2003). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak prostat kanseri tanı yaşı ortalaması 66,7 idi. Ayrıca vakaların %91,6'sında serum PSA düzeyi yüksekti (>4 ng/ml).

Prostat kanseri ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki vardır ve 1863 yılında, neoplastik örneklerde yüksek lökosit yoğunluğunu belirleyen Rudolf Virchow, inflamasyon ve kanser arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne süren ilk kişidir (Sutcliffe 2016). Bundan sonra, hem epidemiyolojik hem de biyolojik çalışmalar, inflamasyonun yüksek dereceli veya agresif prostat tümörlerinde ve nihayetinde metastatik yayılmada etkili olduğuna dair kanıtlar sunmuşlardır (De Marzo 2007, Gurel 2014). Kanıta dayalı bilgi, bugüne kadar, enflamatuar tepkilerin, ekstraselüler matriksin yeniden yapılandırılması ve epitelyal-mezenkimal geçişin başlatılması yoluyla tümör mikro-ortamının düzenlenmesindeki rolünü desteklemektedir. Gerçekten de, enflamatuar hücreler, ekstraselüler matriksin anjiyogenezini ve yeniden yapılanmasını teşvik etmek için tümör mikro-ortamı içindeki büyüme faktörlerini ve sitokinleri serbest bırakırken, reaktif stroma içinde salınan başka enflamatuar sitokinler epitelyal-mezenkimal geçiş aracılı tepkileri indüklemektedir (Galdiero 2013). PSA'sı yükselmiş hastalar sıklıkla biyopsilerde tespit edilen intraprostatik inflamasyon ile ortaya çıkarlar (Schatteman, 2000). Son zamanlarda, prostatik

enflamasyondan prostat kansinoma doğru tümör ilerlemesini öngörmek için biyobelirteç olarak bir inflamatuvar efektör olan pentraksin 3 tanımlanmıştır (Stallone 2014).

Kronik inflamasyon, prostat kanserinin iyi bilinen bir prekürsörü (De Marzo 2003) prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) geliştirebilen proliferatif inflamatuvar atrofiye (PIA) (De Marzo 2007) neden olur. Kronik inflamasyon ve yüksek dereceli prostat kanseri arasındaki sıkı bağlantıyla tutarlı bir şekilde (Gurel 2014), inflamasyonda rol oynayan siklooksijenaz (COX-2), (Danforth 2008, Fernandez 2008), interlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 (Zabaleta, 2009), IL-10 (Zabaleta 2009, Wang 2009), tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) (Danforth 2008) ve Toll like reseptör-4 (TLR4), (Wang 2009, Chen 2005, Stark 2009) gibi genlerdeki çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri, prostat kanseri riski ile ilişkilidir.

Prostatit, genellikle asemptomatik olduğu için teşhisi zor olan, prostat bezinin inflamasyonudur (Roberts, 1998). Lu ve arkadaşları Minnesota'daki vakaları ve kontrolleri içeren bir çalışma yürütmüş ve prostatit ve prostat kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır (Lu 2006). 1971 ile 1996 arasında yapılan 11 çalışmayı kapsayan ilk meta-analiz, prostatitin prostat kanserinde önemli bir risk faktörü olduğuna dair istatistiksel kanıt sağlamıştır (Dennis 2002). Bu gözlem daha sonra 1990 ve 2012 arasında yapılan çalışmaları içeren başka bir meta-analiz ile doğrulanmıştır (Jiang, 2013).

Prostatit gelişimi, enfeksiyonlar, kimyasal ve fiziksel travma ve diyet dahil olmak üzere bir ya da birden fazla faktörün birleşimiyle indüklenir. Üriner reflü nedeniyle oluşan kimyasal tahriş veya mesaneden idrar yolu boyunca anormal idrar akışı prostatta kronik inflamasyona neden olabilir (Kirby 1982). E. coli ve Propionibacterium acnes gibi cinsel yolla bulaşmayan patojenler akut ve kronik prostatite neden olabilir (Shinohara 2013, Elkahwaji 2007). Ayrıca, Neisseria gonore (Pelouze 1935) ve Chlamydia trachomatis (Poletti 1985) dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan birçok organizma, potansiyel olarak prostat kanseri riskini artıran kronik enfeksiyon ve iltihaplanmaya neden olabilir (Hayes 2000).

Prostatit ve prostat kanseri riski arasındaki potansiyel bir korelasyonu tanımlamaya çalışan çalışmalar hem pozitif (Dennis 2002, Sarma 2006) hem de negatif sonuçları rapor etmiştir (Sutcliffe 2006). California Men's Health Study (CMHS) kapsamında büyük, çok ırklı bir grupta yapılan çok yeni bir çalışma, prostat öyküsü olan prostat kanseri riskinde bir artış bulmuştur (Cheng 2010). Bizim çalışmamızda ise her ne kadar prostat adenokarsinomlu vakaların %62,5'inde prostatit mevcut ise de; her üç grade'de de prostatit görülme oranı birbirine benzerdi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,884). Yani bizim çalışmamızda prostatit ve prostat kanserinin arasında bir ilişki görülmedi.

Özetle, birkaç ayrı araştırma dizisi, prostatik kanserojen ve tümör ilerlemesinde iltihaplanma için potansiyel bir rol olduğuna işaret etmiştir. Bu çizgiler epidemiyolojik, genetik, histopatolojik, moleküler patolojik ve hayvan çalışmalarını içerir. Prostat kanserinin tamamen önlenmesinde veya prostat kanserinin ilerlemesinin önlenmesinde veya enflamatuvar sürecin hedef alınmasında yeni stratejilerin geliştirilmesinde faydalı olabilecek kesin mekanizmaların sonuçta ortaya çıkarılması için tüm bu alanlarda yapılacak ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Karen 2012).

Yüksek bir prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi kötü prognoz ile ilişkili bir klinik özelliktir (D'Amico 1998, National Comprehensive Cancer Network 2014). Bununla birlikte, PSA seviyelerinde <4 ng/mL'de bile yüksek dereceli hastalık bulunur ve prostat tümörlerinin %10'una kadarı çok az miktarda PSA üretir (Genega 2000, Schrode 2000 Sokoloff 2004). Bizim çalışmamızda ise buna yakın sonuçlar elde ettik. Çalışmamızdaki prostat adenokarsinomlu hastaların %8,4'ünde PSA düzeyi 4 ng/ml'den düşük bulundu. Ayrıca, yüksek dereceli prostat kanserli hastalarda PSA seviyelerinin çok düşük olmasının, farklılaşma ve kötü prognozu yansıtabileceği varsayılmaktadır (D'Amico 2002). Bizim çalışmamızda en düşük PSA düzeyine sahip olgu (PSA: 0,003 ng/ml) Gleason grade 5 olarak derecelendirilmişti. Böylelikle yüksek skorlu bir olguda bu kadar düşük PSA seviyesinin tesbitinin literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu göstermiş olduk. Bununla birlikte, bu görüşü destekleyen klinik kanıtlar sınırlıdır ve yüksek dereceli hastalığı olan hastalarda PSA düzeyinde prostat kanserine özgü sağkalım farkı gösteren hiçbir çalışma yoktur.

Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı 272 adet prostat karsinomlu vakada, serbest / total PSA oranı ve gleason grade'leri karşılaştırılmıştır. Serbest / total PSA oranı %15'in altında veya üzerinde olacak şekilde iki gruba ayrılmış; Gleason skorları da hafif (6 ve altı), orta(7), yüksek (8 ve üzeri) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Gleason skoru arttıkça hastaların serbest / total PSA oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p=0.002$ ) azaldığı tespit edilmiştir (Ceylan 2015).

Nnabugwu ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasında; Ocak 2010-Kasım 2013 tarihleri arasında tanı alan 205 adet prostat karsinomu vakasının serum PSA düzeylerinin incelemesinde PSA'nın Gleason derecesi, sekonder Gleason derecesi veya Gleason skoru ile anlamlı şekilde ilişkili bulunamamıştır ( $p=0.35$ ), (Nnabugwu 2016).

Okolo ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan bir çalışmasında 67 tane prostat karsinomlu vakanın serum PSA ve Gleason grade'i arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (Okolo 2008).

Mahal ve arkadaşlarının 2016 yılında 328.904 adet prostat kansinomu vakada yaptıkları geniş çaplı bir araştırmada PSA düzeyi ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PSA düzeyi ile Gleason grade'i arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $p=0,000$ ).

Van Vuuren'in 201 adet prostat kansinomu vakada yaptığı bir çalışmada; vakaların 51 tanesinde prostat kansinomu ilaveten prostatit mevcut iken, 150 tanesinde prostatit olmaksızın prostat kansinomu mevcuttu. Serum PSA düzeyi; sadece prostat kansinomu olan grupta ortalama 1123,4 (146,2–35000) ng/ml iken, prostatit olan prostat kansinomu vakalarda 232,4 (20, 2.7–3780) ng/ml idi. Prostatit olan prostat kansinomu vakalardaki serum PSA düzeyi, prostatit olmayan prostat kansinomu vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0,001$ ), (Van Vuuren 2012).

Aglamış ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prostat kansinomu saptanan toplam 198 hasta alınmış olup vakalar iki gruba ayrılmıştır. Grup 1'de sadece prostat kansinomu hastaları, Grup 2'de prostatit ve prostat kansinomu hastaları olacak şekilde gruplandırma yapılmıştır. Grup 1 ve 2'deki hastaların total PSA seviyeleri karşılaştırıldığında; toplam 120 tane (%61) sadece prostat kansinomu (grup 1) olan, 78 tane ise (%39) prostat kansinomu ve prostatit birlikteliği olan hasta (grup 2) tespit edilmiştir. Grup 1'deki 70 (%58) hastanın ve Grup 2'deki 22 (%28) hastanın total PSA seviyeleri  $<20$  ng/ml (ortalama PSA seviyeleri: sırasıyla  $11.8\pm 4.5$  ve  $14.1\pm 3.3$ ) olarak kaydedilmiştir. Grup 1'deki 50 (%42) hastanın Grup 2'deki 56 (%72) hastanın total PSA seviyeleri  $\geq 20$  ng/ml olarak tespit edilmiştir (sırasıyla  $39,9\pm 31,0$  ve  $47,0\pm 29,2$ ). Hem  $<20$  ng/ml hem de  $\geq 20$  ng/ml aralığında, Grup 2'deki ortalama total PSA değerinin Grup 1'den anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla  $p = 0,03$  ve  $0,01$ ), (Aglamış 2013).

Doluoğlu ve arkadaşlarının 2016'daki yayınlanan çalışmasında toplamda 101 adet prostat kansinomu hastanın histopatolojik değerlendirilmesinde 78 (%77,2) hastada sadece prostat kansinomu tespit edilirken 23 (%22,8) hastada prostatit ve prostat kansinomu görülmüştür (Doluoğlu 2016). Ortanca hasta yaşı sadece kansinomu olan vakalarda 66 (43-76) iken prostatit ve prostat kansinomu birlikteliği olan vakalarda 67 (59-76)'dir ( $p = 0.45$ ). Ortanca total PSA düzeyi prostatit ve prostat kansinomu birlikteliği olan vakalarda 7.4 (3.5-20.0) ng/ml iken sadece kansinomu olan vakalarda 6.5 (0.6–20.0) ng/mL olduğu izlenmiştir. Ortanca PSA düzeyi prostatit ve prostat kansinomu birlikteliği olan vakalarda yüksek bulunmuş olup, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p=0.67$ ). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; prostatit olan prostat adenokarsinomu vakalarla, prostatit olmayan prostat adenokarsinomu vakaların serum PSA düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0,547$ ).



Iwamoto ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımlanan bir araştırmasında Ocak 2000-Aralık 2014 tarihleri arasında Kanazawa Üniversitesi Hastanesi'nde 1873 hastaya prostat biyopsisi yapılmış olup bunlardan 802 hastaya prostat karsinomu tanısı koyulmuştur. Bu hastalardan orta düzeyde PSA seviyelerine sahip 148 hasta (20-100 ng/mL) retrospektif olarak incelenmiştir. Gleason skoru $\geq$ 8 olan hastaların yüzdesi PSA 20 ve 70 ng/mL arasında anlamlı bir şekilde artmasına rağmen ( $p=0.023$ ), PSA 70 ve 100 ng/mL arasında anlamlı bir artış gözlenmemiştir ( $p=0.220$ ), (Iwamoto 2019). Bununla kısmen uyumlu olarak; bizim çalışmamızda da yüksek grade'li hastalar (grade 4 ve grade 5) karşılaştırıldığında ; grade arttıkça serum PSA düzeyinin de arttığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p=0,014$ ).

Özetle, bizim çalışmamızdaki bulguların, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olan kısımları olduğu gibi uyumsuz olan yerleri de vardır. Çalışmamızın zayıf yönleri vaka sayısının sınırlı oluşu, PSA'yı yükselten prostatit ve prostat adenokarsinomu dışındaki sebepleri göz ardı etmemizdir. Geniş serilerde ve daha detaylı yapılacak araştırmalar bu konuda literatüre daha çok bilgi kazandıracaktır.

## 6. SONUÇ

- Çalışmaya 120 adet prostat adenokarsinomlu vaka alındı. Vakalardan en büyüğü 89 yaşında olup en küçüğü 50 yaşındaydı.
- Ortalama yaş 67,7 olup ortanca yaş 67 (62,25-73) idi. Bu vakaların toplamda 75 tanesinde prostatit mevcut iken (%62,5), 45 tanesinde prostatit mevcut değildi (%37,5).
- Serum PSA' nın ortanca değeri 12,2 (5,91-23,22) ng/ml idi. Maksimum PSA değeri 1389,80 ng/ml olup, minimum PSA değeri 0,003 ng/ml idi. Vakaların 110 tanesinde serum PSA değeri sınır değer olarak kabul edilen 4 ng/ml' nin üzerindeyken (%91,6), 10 tanesinde 4 ng/ml'nin altındaydı (%8,4).
- Vakaların 32 tanesi Gleason grade 3 (%26,7), 45 tanesi Gleason grade 4 (%37,5), 43 tanesi ise Gleason grade 5 idi (%35,8).
- Gleason grade 3 olan vakaların ortanca PSA değeri 6,34 (4,66-11,21) ng/ml iken Gleason grade 4 olan vakaların ortanca PSA değeri 12,34 (7,53-18,00) ng/ml, Gleason grade 5 olan vakaların ortanca PSA değeri ise 20,83 (10,63-46,31) ng/ml idi.
- Prostatit olan vakaların ortanca PSA değeri 11,77 (5,89-23,00) ng/ml , en yüksek PSA değeri 1389,80 ng/ml, en düşük PSA değeri 0,003 ng/ ml idi.
- Prostatit olmayan vakaların ortanca PSA değeri 12,34 (6,25-23,96) ng/ml, en yüksek PSA değeri 459,50 ng/ml, en düşük PSA değeri 2,28 ng/ml idi.
- Prostatit olan (ortanca PSA değeri 11,77 ng/ml) ve prostatit olmayan (ortanca PSA değeri 12,34 ng/ml) vakalar karşılaştırıldığında ortanca PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,547$ ).
- Prostatit olan (ortanca yaş 67 (63-72)) ve prostatit olmayan (ortanca yaş 68 (61,5-73,5)) vakalar karşılaştırıldığında olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,547$ ).
- Prostatit olan vakalarda Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,002$ ). İleri analizde Gleason grade'leri ikili karşılaştırıldığında asıl farkı oluşturanın grade 3 ile grade 5 arasındaki fark olduğu görüldü.
- Prostatit olmayan vakalarda Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,003$ ). İleri analizde Gleason grade'leri ikili karşılaştırıldığında asıl farkı oluşturanların grade 3 ile grade 5 ve grade 3 ile grade 4 arasındaki fark olduğu görüldü.

- Prostatit varlığı dikkate alınmadan; Gleason grade'i ve serum PSA düzeyleri ortanca değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Gleason grade'i arttıkça serum PSA düzeyi artmaktaydı ( $p=0,000$ ).
- Gleason grade 3 olan vakaların 20 tanesinde (%62,5) prostatit var iken 12 tanesinde (%37,5) prostatit yoktu.
- Gleason grade 4 olan vakaların 27 tanesinde (%60) prostatit var iken 18 tanesinde (%40) prostatit yoktu.
- Gleason grade 5 olan vakaların 28 tanesinde (%65,1) prostatit var iken 15 tanesinde (%34,9) prostatit yoktu.
- Her üç grade'de de prostatit görülme oranı birbirine benzerdi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,884$ ).
- Prostatit varlığına bakılmaksızın, serum PSA düzeyi ve Gleason grade'i Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,442$ ,  $p=0,001$ ).
- Prostatit varlığına bakılmaksızın, serum PSA düzeyi ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,336$ ,  $p=0,001$ ).
- Prostatit varlığına bakılmaksızın, Gleason grade'i ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,267$ ,  $p=0,003$ ).
- Prostatit olan vakalarda, serum PSA düzeyi ve Gleason grade'i Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,409$ ,  $p=0,001$ ).
- Prostatit olan vakalarda, serum PSA düzeyi ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında çok zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki tespit edildi ( $r:0,181$ ,  $p=0,121$ ).
- Prostatit olan vakalarda, Gleason grade'i ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki tespit edildi ( $r:0,204$ ,  $p=0,080$ ).
- Prostatit olmayan vakalarda, serum PSA düzeyi ve Gleason grade'i Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,491$ ,  $p=0,001$ ).
- Prostatit olmayan vakalarda, serum PSA düzeyi ve yaş Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,578$ ,  $p=0,001$ ).

- Prostatit olmayan vakalarda, Gleason grade'i ve yaşı Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde aralarında zayıf düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $r:0,370$ ,  $p=0,012$ ).



## KAYNAKLAR

- Aglamis E, Tasdemir C, Ceylan C. The role of National Institute of Health category IV prostatitis in accurately staging the newly diagnosed prostate cancer. *Ir J Med Sci.* 2013;182:463-7
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
- Balbay M.D: *Prostat.* Güneş Kitapevi, Ankara 2008: S 1-4
- Bao S, Yang W, Zhou S, Ye Z. Relationship between single nucleotide polymorphisms in -174G/C and -634C/G promoter region of interleukin-6 and prostate cancer. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.*2008; 28(6):693–696.
- Berney DM, Beltran L, Fisher G, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br J Cancer.* 2016;114(10):1078-1083.
- Bonkhoff H1, Stein U, Remberger K. The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate.* 1994;24(3):114-8.
- Brandes D, Kirchheim D, Scott WW. Ultrastructure of the human prostate: Normal and neoplastic. *Lab Invest.* 1964 Dec;13:1541-60.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*2018;68(6):394–424.
- Ceylan C, Gazel E, Keleş İ, Doluoğlu Ö, Yiğmana M. Can the Free/Total PSA Ratio Predict the Gleason Score Before Prostate Biopsy? *Curr Urol.* 2016 Feb; 9(1): 24–27.
- Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol.* 2005;23(32):8152–8160.
- Chen YC, Giovannucci E, Lazarus R, Kraft P, Ketkar S, Hunter DJ. Sequence variants of Toll-like receptor 4 and susceptibility to prostate cancer. *Cancer Res.* 2005;65(24):11771–11778.
- Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, et al. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men’s Health Study. *PLoS ONE.* 2010;5:e8736.
- Cheng L, Cheville JC, Pisansky TM, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Neumann RM, Singh R, Pacelli A, Zincke H, Bostwick DG. Prevalence and distribution of prostatic intraepithelial neoplasia in salvage radical prostatectomy specimens after radiation therapy. *Am J Surg Pathol.* 1999 Jul;23(7):803-8.
- D’Amico AV, Chen MH, Malkowicz SB, et al. Lower prostate specific antigen outcome than expected following radical prostatectomy in patients with high grade prostate and a prostatic specific antigen level of 4 ng/mL. Or less. *J Urol.* 2002; 167: 2025- 2030.
- D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998; 280: 969- 974.
- Danforth KN, Hayes RB, Rodriguez C, Yu K, Sakoda LC, Huang WY, Chen BE. et al. Polymorphic variants in PTGS2 and prostate cancer risk: results from two large nested case-control studies. *Carcinogenesis.*2008;29(3):568–572.

- Danforth KN, Rodriguez C, Hayes RB, Sakoda LC, Huang WY, Yu K, Calle EE. et al. TNF polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate*. 2008;68(4):400–407.
- De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB. et al. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*. 2003;62(5 Suppl 1):55–62.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, Nakai Y. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256–269.
- Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data. *Pathology*. 2015;47:520-525.
- Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78–83.
- Doluoglu OG, Ceylan C, Kilinc F, Gazel E, Resorlu B, Odabas O. Is there any association between National Institute of Health category IV prostatitis and prostate-specific antigen levels in patients with low-risk localized prostate cancer? *Int Braz J Urol*. 2016 Mar-Apr;42(2):346-50.
- Elkhwaji JE, Zhong W, Hopkins WJ, Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate*. 2007;67(1):14–21.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; and the Grading Committee The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 244-252.
- Epstein JI, Netto GJ. *Biopsy interpretation of the prostate*. 5th edition Wolters Kluver; 2016
- Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from:<https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 02 February 2019.
- Fernandez P, de Beer PM, van der Merwe L, Heyns CF. COX-2 promoter polymorphisms and the association with prostate cancer risk in South African men. *Carcinogenesis*. 2008;29(12):2347–2350.
- Filippou P, Ferguson JE III, Nielsen ME. Epidemiology of prostate and testicular cancer. *Semin Intervent Radiol*. (2016) 33:182–5.
- Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, Garlanda C, Mantovani A, Jaillon S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*. 2013;218(11):1402–1410.
- Genega EM, Hutchinson B, Reuter VE, Gaudin PB. Immunophenotype of high-grade prostatic adenocarcinoma and urothelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2000; 13: 1186-1191.
- Gibbons RP. Localized prostate carcinoma. Surgical management. *Cancer*. 1993 Nov 15;72(10):2865-12.

- Giovanucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CG, Willett WC. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(19):1571–1579.
- Gleason DR, Mellinger GT, the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111:58-64.
- Gorelick JI, Senterfit LB, Vaughan ED Jr. Quantitative bacterial tissue cultures from 209 prostatectomy specimens: findings and implications. *J Urol.* 1988 Jan;139(1):57-60.
- Granados EA1, Riley G, Salvador J, Vincente J. Prostatic abscess: diagnosis and treatment. *J Urol.* 1992 Jul;148(1):80-2.
- Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am.* 2003 Nov;30(4):677-86
- Gurel B, Lucia MS, Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Kristal AR, Parnes HL. et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):847–856.
- Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, Ide H, Nishi S, Osada Y. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1994 Aug;25(2):91-6.
- Hayes RB, Potters LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS. et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(3):718–725.
- Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989 May;13(5):389-96.
- Howat AJ, Mills PM, Lyons TJ, Stephenson TJ. Absence of S-100 protein in prostatic glands. *Histopathology.* 1988 Oct;13(4):468-70.
- Humphrey P, Amin MB, Berney D, Billis A, et al. Acinar adenocarcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright T, Reuter VE, eds. *Pathology and Genetics: Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.* 4th edition. WHO Classification of Tumors. Zurich, Switzerland: WHO Press; 2015:3-28.
- Humphrey PA, Vollmer RT. Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: prevalence in 100 prostatectomies and clinicopathologic correlations. *Surg Pathol.* 1990;3:389-396
- Iwamoto H, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Prognosis of patients with prostate cancer and middle range prostate - specific antigen levels of 20 - 100 ng / mL. *Int Braz J Urol.* 2019 Jan-Feb;45(1):61-67.
- Jiang J, Li J, Yunxia Z, Zhu H, Liu J, Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e85179.
- Karen SS, Marzo AMD. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology.* 2012 Jan; 60(1): 199–215.
- Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis. *Br J Urol.* 1982;54(6):729–731.
- Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol.* 1979 Jun;121(6):755-60.

- Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(5):414–428.
- Kost LV, Evans GW. Occurrence and significance of striated muscle within the prostate. *J Urol.* 1964 Dec;92:703-4.
- Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res.* 2006;4(4):221–233
- Mahal BA, Aizer AA, Efstathiou JA, Nguyen PL. Association of very low prostate-specific antigen levels with increased cancer-specific death in men with high-grade prostate cancer. *Cancer.* 2016 Jan 1;122(1):78-83.
- Mamo GJ, Rivero MA, Jacobs SC. Cryptococcal prostatic abscess associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Urol.* 1992 Sep;148(3):889-90.
- Manley CB Jr. The striated muscle of the prostate. *J Urol.* 1966.
- McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology.* 1981 Mar;17(Suppl 3):11-6.
- Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. *Sternberg's diagnostic surgical pathology.* 6th ed. Wolters Kluwer health; 2015
- 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 Aug;154(2 Pt 1):407-13.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer 2014.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- Nielsen ML, Asnaes S, Hattel T. Inflammatory changes in the non-infected prostate gland. A clinical, microbiological and histological investigation. *J Urol.* 1973 Oct;110(4):423-6.
- Niranjhan J.Sathianathen, Badrinath R. Konety, Juanita Crook, Fred Saad, Nathan Lawrentschuk; Landmarks in prostate cancer. *Nature Reviews Urology* 2018; 15(10):627-642
- Nnabugwu II, Udeh EI, Ugwumba FO, Ozoemena FO. Predicting Gleason score using the initial serum total prostate-specific antigen in Black men with symptomatic prostate adenocarcinoma in Nigeria. *Clin Interv Aging.* 2016 Jul 18;11:961-6.
- Okada K, Kojima M, Naya Y, Kamoi K, Yokoyama K, Takamatsu T, Miki T. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. *Urology.* 2000 Jun;55(6):892-8.
- Okolo CA, Akinosu OM, Shittu OB, Olapade-Olaopa EO, Okeke LI, Akang EEU, Ogunbiyi JO. Correlation of serum PSA and Gleason score in Nigerian men with prostate cancer. *African Journal of Urology.* March 2008, Volume 14, Issue 1, pp 15–22
- Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol.* 1998 Apr;159(4):1234-7.
- Pelouze PS. *Gonorrhoea in the male and female: a book for practitioners.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1935.



- Pierce BL, Biggs ML, DeCambre M, Reiner AP, Li C, Fitzpatrick A, Carlson CS. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and prostate cancer risk in men aged 65 years and older. *Cancer Causes Control*.2009;20(7):1193–1203.
- Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111:753-760.
- Platz EA, Leitzmann MF, Michaud DS, Willett WC, Giovannucci E. Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Res*. 2003;63(23):8542–8548.
- Poletti F, Medici MC, Alinovi A, Menozzi MG, Sacchini P, Stagni G, Toni M. et al. Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis. *J Urol*.1985;134(4):691–693.
- Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019 Apr; 10(2): 63–89.
- Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG, Jacobsen SJ. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men.*Urology*. 1998;51(4):578–584.
- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th Edition. Vol 1, Mosby, 2011.p.1295-1296.
- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993 Aug;150(2 Pt 1):379-85.
- Samaratunga H, Delahunt B, Gianduzzo T, et al. The prognostic significance of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for prostate cancer. *Pathology*. 2015;47:515-519.
- Sarıkaya S, Resorlu M, Oguz U, Yordam M, Bozkurt OF, Unsal A. Evaluation of the pathologic results of prostate biopsies in terms of age, Gleason score and PSA level: our experience and review of the literature. *Arch Ital Urol Androl*. 2014 Dec 30;86(4):288-90.
- Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP, et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol*. 2006;176:1108–1113.
- Schatteman PH, Hoekx L, Wyndaele JJ, Jeuris W, Van Marck E. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol*.2000;37(4):404–412.
- Schroder FH, Crujisen-Koeter I, Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*. 2000; 163: 806- 812.
- Shimada H, Misugi K, Sasaki Y, Iizuka A, Nishihira H. Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. *Cancer*. 1980 Dec 1;46(11):2534-42.
- Shinohara DB, Vaghasia AM, Yu SH, Mak TN, Bruggemann H, Nelson WG, De Marzo AM. et al. A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of *Propionibacterium acnes*. *Prostate*. 2013;73(9):1007–1015.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11-30.

- Sohlberg OE, Chetner M, Ploch N, Brawer MK. Prostatic abscess after transrectal ultrasound guided biopsy. *J Urol*. 1991 Aug;146(2):420-2.
- Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, Mhoon D, Brendler CB. Characterizing prostatic adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of <4.0 ng/mL. *BJU Int*.2004; 93: 499- 502.
- Song J, Kim DY, Kim CS, Kim HJ, Lee DH, Lee HM, Ko W. et al. The association between Toll-like receptor 4 (TLR4) polymorphisms and the risk of prostate cancer in Korean men. *Cancer Genet Cytogenet*.2009;190(2):88–92.
- Strigley JR, Dardick I, Hartwick RW, Klotz L. Basal epithelial cells of human prostate gland are not myoepithelial cells. A comparative immunohistochemical and ultrastructural study with the human salivary gland. *Am J Pathol*. 1990 Apr;136(4):957-66.
- Stallone G, Cormio L, Netti GS, Infante B, Selvaggio O, Fino GD, Ranieri E. et al. Pentraxin 3: a novel biomarker for predicting progression from prostatic inflammation to prostate cancer. *Cancer Res*.2014;74(16):4230–4238.
- Stark JR, Wiklund F, Gronberg H, Schumacher F, Sinnott JA, Stampfer MJ, Mucci LA. et al. Toll-like receptor signaling pathway variants and prostate cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.2009;18(6):1859–1863.
- Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhoea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2160–2166
- Sutcliffe S, Pontari MA. *Prostate Cancer*. 2 ed. Academic Press; 2016. Inflammation and infection in the etiology of prostate cancer; pp. 13–20.
- Totten RS, Heinemann MW, Hudson PB, Sproul EE, Stout AP. Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of prostate. *AMA Arch Pathol*. 1953 Feb;55(2):131-41.
- Van Vuuren SP, Heyns CF, Zarrabi AD. Significance of histological prostatitis in patients with urinary retention and underlying benign prostatic hyperplasia or adenocarcinoma of the prostate. *BJU Int*. 2012 Apr;109(8):1194-7.
- Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2696-705.
- Wang MH, Helzlsouer KJ, Smith MW, Hoffman-Bolton JA, Clipp SL, Grinberg V, De Marzo AM. et al. Association of IL10 and other immune response- and obesity-related genes with prostate cancer in CLUE II. *Prostate*. 2009;69(8):874–885.
- Warhol MJ, Longtine JA. The ultrastructural localization of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in hyperplastic and neoplastic human prostates. *J Urol*. 1985 Sep;134(3):607-13.
- Willis MS, Wians FH. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta*. 2003;330(1-2):57–83.
- Zabaleta J, Su LJ, Lin HY, Sierra RA, Hall MC, Sartor AO, Clark PE. et al. Cytokine genetic polymorphisms and prostate cancer aggressiveness. *Carcinogenesis*. 2009;30(8):1358–1362.

