

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA ; GLEASON SKORU , KEMİK METASTAZI

VE PSA DEĞERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF

OLARAK İNCELENMESİ

DR.TALİP GÖKTAŞ

Danışman: PROF.DR.GİRAY KARELEZLİ

İÇİNDEKİLER	II
1. GİRİŞ	
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. PROSTAT ANATOMİSİ.....	
2.2. PROSTAT HİSTOLOJİ.....	
2.3. PROSTAT EMBİRYOLOJİ.....	
2.4. PROSTATIN ZONAL ANATOMİSİ.....	
2.5. PROSTAT BEZİ FONKSİYONU	
2.6. PROSTAT KANSERİ.....	
2.6.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	
2.6.2. TANIL.....	
2.7. PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ.....	
2.7.1. PARMAKLA REKTAL MUAYENE.....	
2.8. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN	
2.8.1. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN BİYOKİMYASAL VE GENETİK ÖZELLİKLER SENTEZİ VE METABOLİZMASI	
2.8.2. PROSTAT SPESİFİKANTİJEN FONKSİYONU	
2.8.3. SERUMPSADÜZEYİNİETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	
2.8.4.PSA’NİNKLİNİKTEKULLANIMI	
2.8.5. YAŞA VE İRKA ÖZGÜ PSA	
2.8.6.PSAVELOSİTESİ.....	
2.8.7.PSADANSİTESİ	
2.8.8.SERBESTPSA	
2.8.9.ProPSA.....	
2.8.10.KOMPLEKSPSA.....	
2.8.11.PSAEŞİKDEĞERİ	
2.9. PROSTAT KANSERİNDE ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	
2.9.1. AİLE ÖYKÜSÜ VE GENETİK	
2.9.2.DEMOGRAFKRİSKFAKTÖRLERİ.....	
2.9.3. HORMONAL, DAVRANIŞSAL ve YAŞAM TARZIile İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	
2.10. PROSTAT KANSERİNDE PATOLOJİ.....	
2.11. EVRELEME.....	
2.12. PROSTAT KANSERİNDE BİYOPSİ.....	
2.12.1. PROSTAT BİYOPSİSİ ENDİKASONLARI	

Prostat kanserli hastalarda psa değeri,gleason skoru ve kemik sintigrafisi arasındaki ilişki

GİRİŞ: prostat kanserli hastalarda PSA değeri , gleason skoru ve kemik sintigrafisi arasındaki ilişkinin retrospektif olarak araştırılması

MATERYAL METOD: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakóltesi, Üroloji Kliniğinde 2006-2013 yılları arasında anormal parmakla rektal muayene bulgusu ve serum PSA yüksekliği nedeniyle TRUS eşliğinde 12 kadran biopsi alınıp, Prostat Adenokarsinomu tanısı alan 50 yaşından büyük 303 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar; serum PSA değerine göre 5 gruba ayrıldı. 1. Grup PSA değeri 10 ng/dlt den küçük olanlar, 2. Grup 10-20 ng/dlt arası, 3. Grup 20- 50 ng/dlt arası, 4. Grup 50-100 mg/dlt arası, 5. Grup ise 100 ng/dlt'den büyük olan hastalardan oluşmaktaydı.

Hastalar; Gleason Skoruna göre 3 gruba ayrıldı. 1. Grup Gleason Skoru 5' ten küçük olanlar, 2. Grup gleason skoru 5 ile 7 arasında olanlar, 3.grup gleason skoru 7'den büyük olan hastalardan oluşmaktaydı. . Hastalar kemik metastazı açısından 2 gruba ayrıldı. 1. Grup kemik metastazı olmayanlar, 2. Grup kemik metastazı olanlardan oluşmaktaydı

SONUÇ:

Gleason Skoruna göre oluşturulan üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gleason Skoru arttıkça kemik metastazı oranı artmaktadır ($p<0,05$).

Serum PSA değerine göre oluşturulan 5 grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Serum PSA seviyesi arttıkça prostat kanserinde kemik metastazı oranı artmaktadır ($p<0.05$).

In patients with prostate cancer of relationship Gleason score, PSA value and the between bone scintigraphy

INTRODUCTION: In patients with prostate cancer PSA, Gleason score and retrospective investigation of the relationship between bone scintigraphy

MATERIAL METHOD: Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Urology in the years 2006-2013 between the abnormal digital rectal examination and serum PSA elevation due to the TRUS-guided 12 quadrant biopsy taken, and prostate adenocarcinoma diagnosed 50 years or older 303 patients were included in the study . Patients; were divided into 5 groups according to serum PSA values. Group 1 PSA value of 10 ng / dl from the little ones, Group 2 10-20 ng / dl, between Group 3 20 - 50 ng / dl, between Group 4 50-100 mg / dl, between Group 5 and 100 ng / dl consisted of patients with greater than 100 ng / dl. Patients; were divided into 3 groups according to Gleason scores. . Patients were divided into 2 groups for bone metastasis.

RESULTS:

Gleason scores between the three groups formed by the statistically significant difference was found. Gleason score is increasing with increasing rate of bone metastases. Serum PSA levels in prostate cancer bone metastasis with increasing ratio increases.

1. GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) batı toplumlarında erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. ABD’de her yıl yaklaşık 30.000 insanın ölüm nedenidir. ABD’de 2012 yılında yaklaşık 242.000 yeni prostat kanseri vakası tanımlanmaktadır. Prostat Ca gelişme ihtimali: 39 yaşında %0.005, 40-59 yaşında %2,2, 60-79 yaşında %13,7’dir. Histolojik olarak oranlar daha yüksek olup 50 yaşında ki bir adamın hayatı boyunca histolojik olarak saptanabilen risk %42, klinik olarak risk %9,5,ölüm riski %2,9’dur.(üroonkoloji kitabı)

Prostat kanserine 1950’lere kadar parmakla rektal muayene (PRM) ile tanı koyulmakta idi. Bin dokuzyüz yetmişli yılların başında, önce insan seminal vezikül sıvısında tespit edilen ve daha sonra prostat dokusunda gösterilen prostat spesifik antijen (PSA), ancak 1980’lerde prostat kanseri için potansiyel bir belirteç olarak gündeme gelmiştir (3). Tarihsel gelişimine bakıldığında prostat biyopsileri ilk tanımlandığı 1930’lu yıllarda parmak kılavuzluğunda, önceleri transperineal yolla, daha sonraları ise Astraldi (4) tarafından tanımlanan transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır. Prostatın ultrasonografik olarak görüntülenme çabaları ise 1955 yılında Wild ve Reid’in ilk kez prostatın transrektal ultrasonografisini tanımları ile başlamıştır. Daha sonra bu teknik Wantabe tarafından popülerize edilmiştir. Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması ve parmak kılavuzluğunda alınan biyopsilerin yerini alması, serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başladığı 1980’leri bulmuştur. PSA ve prostat biyopsi tekniklerinin kullanıma girmesiyle lokalize prostat kanseri tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biopsisi günümüzde prostat kanserinin tanısında kullanılan standart yöntemdir (3).

Gleason skoru prostat kanserli hastalarda prognozu öngörmede ve tedavi şeklinin belirlenmesinde önemlidir. lenf nodu, organ ve kemik metastazının değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans ve kemik sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Prostat kanserinde kemik metastazının değerlendirilmesinde en iyi yöntem

kemik sintigrafisidir (4,5). Tecnesyum-99 ile yapılan kemik sintigrafisinin metastaz saptamadaki sensitivitesi %90'ın üzerindedir (6). Ancak sintigrafinin spesifik olmayışı en önemli dezavantajıdır. Travma yada enfeksiyon gibi nedenler yanlış yorumlamalara neden olabilir (7). Bu çalışmamızda kemik sintigrafisi ile kemik metastazı saptanan ve saptanmayan prostat kanserli hastalardaki PSA düzeyi, glesan skoru ve kemik metastazı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Prostat Anatomisi

Mesanenin hemen altına yerleşmiş, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinlerde kranio-kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön-arka çapıyaklaşık 2,5 cm ve sağ sol çapı yaklaşık 3 cm dir. Ortalama 20 gr ağırlığında, kabaca kestaneye benzeyen, tabanı mesaneye komşu, apikal kısmı membranöz üretra ile birleşen piramit şekilli bir organdır. Prostatın basis prostate denilen tabanı, apeks prostate denilen tepesi ile facies anterior, facies posterior ve facies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Prostat tabanı, mesanenin boyun kısmına oturur. Bu yüzün büyük bölümü, mesane duvarına yapışıktır. Üretra bu yüzü orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Apeks prostate, prostatın aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale'nin üst yüzeyine oturur. Çizgili üretral sifinkter ile devam eder.

Facies posterior: Transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvekstir. Rektum ile arasına gevşek bir bağ dokusu (septum rektoesicale) bulunur. Bu yüzden rektal tuşede rektum duvarı prostatın üzerinde hareket ettirilebilir. Facies anterior: Vertikal yöndeki uzunluğu 2,5 cm dir. Symphysis pubis ile bu yüz arasında yaklaşık 2 cm mesafe bulunur. Bu aralıkta Santorini ven plekusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Bu yüz ligamentum puboprostatikum aracılığı ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılır.

Prostat kollagen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir anatomik kapsül ile çevrilidir. Ayrı bir anatomik yapı olmayıp 2–3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskopik olarak prostat bezinin bir

parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Ayrıca kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiği için, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içindeki transizyonel zona ait glandüler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre dokuları sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya cerrahi kapsül denir. Transizyonel zondaki fibro-adenomyomun rezeksiyonu (Transüretral rezeksiyon prostat; TUR-P) ya da enükleasyonunda (Açık prostatektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denmiştir.

Prostatın arteriyel dolaşımı inferior vezikal arterden köken alır. Beze yaklaşıldıkça bu arter iki ana dala ayrılır. Üretral arterler, prostatovezikal bileşkeyi posterolateralden penetre eder ve üretraya dik olarak içe doğru seyrederek. Mesane boynuna saat: 1 ile 5 pozisyonunda ve 7 ile 11 pozisyonunda yaklaşır ve en büyük dallar posteriorde lokalizedir. Son kısım üretrayı, periüretral bezleri ve transizyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH' taki adenomun temel arterleridir. Bu bezler rezektore ya da enükle edildiklerinde ciddi kanamalar özellikle saat 5 ve 7 pozisyonunda mesane boynunda ortaya çıkabilir.

Kapsüler arter prostatik arterin ikinci ana dalıdır. Bu arter, prostatik kapsülün önünde dallara ayrılır. Bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber prostatın posterolateralinde seyrederek (nörovasküler yapı) ve pelvik diyaframda sonlanır. Kapsüler dallar prostatı dik olarak delerler ve glandüler dokuları beslemek için stromanın retiküler bantlarını takip ederler.

Prostatın venöz drenajı periprostatik pleksusta çok yoğundur. Lenfatik drenaj primer olarak obturator ve internal iliak nodlardır. Drenajın küçük bir kısmı direkt olarak presakral ya da eksternal iliak nodlara olabilir. Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları inerve ederler. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarına kontraksiyonuna neden olurlar. Prostattan kalkan afferent nöronlar pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi ile instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir.

Prostat, embriolojik olarak içinden geçen üretranın mukoza ve kas tabakasından köken alır. Bu nedenle büyük bölümünü glandüler elemanlar (%70), küçük bölümünü ise fibromusküler stroma (%30) oluşturur.

2.2.Histoloji

Erişkinde normal prostat, fibromuskuler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Gland lümeni ise 40 mikron ile 2 mm arasında değişen çapa sahiptir.

Glandüler kompeneti ise duktus ve asini yapıları meydana getirir. Duktus kompenenti de iki bölümde ele alınır.

1-) Major (large, primer, ekskretuar)

2-) Minör (sekonder, periferal) (6).

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

A-) Epitelyal Hücreler:

4 temel hücre grubu bulunmaktadır.

1-) Sekretuar Hücreler

2-) Bazal Hücreler

3-) Değişici Epitel

4-) Nöroendokrin Hücreler

B-) Stroma:

Stroma, fibröz ve muskuler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30-70 ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Kapsül, glanda sıkı sıkıya yapışmıştır ve kollikulis seminalis düzeyinin altında, krista üretralis içinde lateral kitleleri birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Muskuler doku esas olarak düz kasdan yapılmıştır. Üretranın ventralinde bir düz miyosit tabakası fibromuskuler septum içindeki esas kas kitlesiyle birleşmek üzere kıvrım yapmaktadır. Ek olarak, bu yapının anteriorunda hilal şeklinde bir çizgili kas transvers olarak, derin perineal posta inferiora doğru üretral sfinkter ile devam etmektedir. Buradan çıkan lifler, kollajen liflerle lateralde kapsüle yapışır. Diğer kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromuskuler septumlar ve krista üretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından inerve edilen bu kasın krista üretralisine geriye, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünülmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda üretraya atılabilir ve dolayısıyla ejakülasyon öncesi

dönemde bu bölge seminal sıvıyı (3-5 ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (6).

2.3.Embriyoloji

Kloakanın ürorektal septumla bölünmesi 28. günde başlar. Rektum ve primitif ürogenital sinus, embriyonun gelişiminin 44. gününde ortaya çıkar. Primitif ürogenital sinusun mezonefrik kanala yakın olan kısmı, veziköüretal kanal halini alır, oysa mezonefrik kanaldan uzak olan kısmı gerçek ürogenital sinusa gelişir. Mesaneye komşu olan ürogenital sinus (pelvik üretra) daralır, prostatik ve membranöz üretranın aşağı kısmını oluşturur. Embriyolojik olarak pelvik üretranın kranial yarısı, endodermal ürogenital sinustan çıkar. Arka kısımda, mesaneden kaynağını alan mezonefrik mezodermin bir kısmı, pelvik üretrayı içine alır. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, mezenkim düz kaslara dönüşür, bu düz kaslar da mesane ile devam eder. Pelvik üretranın kaudal yarısı tamamen ürogenital sinustan kaynaklanır (10). Gebeliğin 10–12. haftasında prostatın duktal ağ örgüsü, solit epitelyal prostat tomurcuklanmalarından meydana gelir. Prostat tomurcukları, mesanenin hemen altında, sinus ürogenitalisin endodermal epitelinden kaynaklanır ve mesanenin etrafına penetre olurlar. Prostat kanalları hızla uzar ve dallanır (10). Verumontanumun her iki yanında ürogenital sinusun posterior tarafında birleşmiş bir şekilde 5 tane epitelyal tomurcuk oluşur ve bunlar daha sonra prostatı oluşturmak üzere mezenkime invaze olurlar. Tomurcuklar tepede birleşerek prostatın mezoderm orijinli iç zonunu oluşturur. Aşağı tomurcuklar ise prostatın dış zonunu oluşturur ve endoderm orijindir. Bu potansiyel olarak önemlidir, çünkü kanser primer olarak dış zondan kaynak alırken, benign prostat hiperplazisi (BPH)'in orijini iç zondur. Prostatın her iki zonu üretranın etrafında konsantrik bir daire olarak gelişir. Dış yandaki uzun dallanmış kanallar, gerçek prostat dokusunun dıştaki kalın tabakasını oluşturur. Merkez kısmı mukozal ve submukozal glandları, ejakulator kanalları ve prostatik utrikulu içerir. Prostatın büyümesi ve gelişmesi, gestasyonun aşağı yukarı 8. Haftasında başlayan, fetal testislerden androjen üretimine bağlıdır. Wolf kanalından köken alan organların gelişimi sadece testosterona bağlı olduğu halde, ürogenital sinusun diferansiasyonu, 5 α redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona (DHT)bağımlıdır. DHT, ürogenital sinusun pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Gebeliğin 4. ayında prostat iyice farklılaşır (10, 11).

2.4.Zonal Anatomi

Home 1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral loptan oluştuğu düşünülmekteydi. 1912 de Lowsley, embriyolojik bulgular doğrultusunda 2 yan, 1 arka ve 1 orta lob olmak üzere 4 prostatik lobun olduğunu savunmuştur. Bu görüş 50 yıl boyunca kabul

gördü. 1954'te Fransk zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal'de 1968 de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (12). McNeal'e göre prostat, anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferal zondan oluşmaktadır. Transizyonel zon ve santral zon arasındaki ayrımı yapmak zordur ve patologlar tarafından çoğu defa bu ayrım yapılamamaktadır. Benign hiperplazi transizyonel zondan, karsinom ise çoğunlukla periferal zondan gelişmektedir. Ancak unutulmaması gereken nokta hem BPH'nın hemde karsinomun bütün zonlardan köken alabileceğidir. TRUS'de prostat glandüler ve nonglandüler olarak iki bölgeye ayrılabilir.

Glandüler elemanlar Mc Neal'in transizyonel, santral ve periferal zonlarında yer almaktadır. Nonglandüler elemanlar ise anterior fibromuskuler stroma, preprostatik ve eksternal sfinkterden oluşmaktadır. Glandüler yapı prostatın 2/3 ünü stroma ise 1/3 ünü oluşturmaktadır. Glandüler yapının % 70–80 i periferal zon yerleşimlidir. Santral zon ve periferal zon glandüler komponentin yaklaşık olarak %95 ini içerirler. Geriye kalan %5–10 luk dilimde transizyonel zon, komşu üretra ve verumontanum da yer almaktadır (11)

Anterior Fibromusküler Stroma

Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve müsküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Detrüssör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateraldeki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromusküler dokunun bir uzanımıdır.

Preprostatik Sfinkter

Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Santral zon

Prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Glandüler yapılardan oluşur. verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Yani bu zon verumontanuma doğru daralır ve glandüler kanallar prostat tabanından verumontanuma doğru ilerleyerek buraya açılırlar. Bilateral seminal veziküller ve vas deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve bilateral ejakulatuar kanalları oluşturup santral zon içinde ilerleyerek verumontanumda üretraya açılırlar. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölge, bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeni ile zayıf biralandır (6). Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içerisine doğru

girintisidir. Bu bölge prostat içersindeki kanser odağının prostat dışına yayılması için uygun bir potansiyel anatomik yoldur. Santral zonu periferik zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırır ve periferik zondaki bir kanser rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (13).

Transizyonel Zon

Distal ve proksimal uretranın birleşim yerinde, uretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan oluşur. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Ancak yaş ilerledikçe gelişen BPH'ne bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. BPH'nin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferik ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır (13).

Periferik Zon

Glandüler yapıları içeren en büyük bölümdür. Yaklaşık %70'idir. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik uretraya açılır. Prostat apeksi, prostatik kapsülün ince oluşu veya hiç olmayışı nedeniyle anatomik açıdan zayıf bir alandır ve trapezoid bölge olarak adlandırılır (13). PCa'nın sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

2.5.Prostat Bezi Fonksiyonu

Prostat bezi sitrat iyonları, kalsiyum, fosfat iyonları, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferensle eşzamanlı olarak kasılırlar. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kitlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için çok önemli olabilir. Çünkü vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asidik özelliktedir. Bu nedenle spermin fertilité özelliği baskılanabilir. Ayrıca kadının vajinal salgıları da asidiktir (pH=3,5–4,0).

Sperm, ortam pH'sı 6.0 ile 6.5' a ulaşana kadar optimal hareketliliğini göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğinin artması olasıdır.

2.6.PROSTAT KANSERİ

PCa günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Hastalığa yaklaşımla ilgili gelişmelere rağmen özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit eder. Çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan geç

semptom verir. Tümörün ikiye katlanma zamanı 4 yıl civarındadır. PCa'de klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği birçok seçenek vardır. Bu seçenekler sadece takipten agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişir.

2.6.1.Epidemiyoloji

PCa gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık görülen kanser haline gelmiştir. Dünya çapında 1990 yıllardan itibaren insidansı yükselmeye başlamıştır (14). Prostat için uygulanan tedavi metodlarının gelişmesi, özellikle TUR-P operasyonun yaygın kullanıma girmesi ile birlikte batılı ülkelerde 1970'lerin sonu, 1980'lerin başında insidansında yükselme olmuştur (15). 1986–1992 yılları arasında PSA'nın kullanıma girmesi ile birlikte PCa yakalama insidansında belirgin bir artış olmuştur (16). 1990'ların ortalarında ABD'de insidansında minimal bir azalma görülmesine rağmen tekrar yükselmeye başlamıştır. Asya ülkelerinde görülme insidansı genel olarak düşüktür, ancak son yıllarda artmaya başlamıştır. Bunun sebebi olarak da batılı tip yaşam tarzının, özellikle diyet ve beslenme alışkanlığının giderek yaygınlaşması gösterilmiştir (14).

Yaşlanma ile birlikte erkeklerin çoğunda mikroskopik prostat kanser odağı gelişmekte ve yaşadıkları popülasyondaki yüksek veya düşük risk durumuna göre invaziv hastalık ortaya çıkmaktadır (17). Erkeklerin çoğunda mikroskopik hastalık gelişmesine rağmen, bunlardan çok küçük bir oranı invaziv hastalık haline gelmekte ve çok az bir kısmında erken ölümlere neden olmaktadır. PCa, kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolon kanserinden sonra 3. Sıradadır ve kansere bağlı ölümlerin %9'undan sorumludur (1). PCa görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 39 yaşındaki bir erkekte prostat kanseri olma olasılığı yaklaşık olarak 1/10000 iken, bu oran 40–59 yaş aralığında 1/103, 60–79 yaş aralığında 1/8 olmaktadır (2).

Klinik PCa batı toplumlarında sık görülür. Dünyada PCa insidans hızının en yüksek olduğu nüfus grubu, ABD'de yaşayan zencilerdir. Bu grupta prostat kanserinin insidans hızı yüz binde 137 olarak hesaplanmıştır; ABD'de yaşayan beyazlarda ise aynı rakam 101 olarak kaydedilmiştir. Hastalığa Asya ülkesinde nadir rastlanır (18). Çoğu ülkede toplumsal bir halk sağlığı problemi olarak görülen prostat kanserinden ortalama ölüm yaşı 80'dir. İngiltere ve Hollanda'da yapılan çalışmalarda prostat kanserinin ortalama tanı yaşı, meme ve kolon kanserinden daha fazladır. Ülkemizde PCa insidansı konusunda kesin rakamlar yoktur. Fakat Fidaner ve arkadaşlarının 1993–94 yılları arasında İzmir'de yaptıkları çalışmada prostat kanserinin İzmir'deki insidans hızı yüzbinde 9,1 olarak belirtilmiştir. Bu oran Doğu Avrupa ülkeleri seviyesindedir ancak Amerika Birleşik Devletlerinin 12'de biridir (19). Yaşam boyu

mikroskobik PCa gelişme riski %30 civarındadır. Bu kanserlerin birçoğu yavaş büyüme eğilimindedir ve klinik hastalık oluşturma oranı %10'dur. Böylece yaşam boyu prostat kanserinden ölme riski %3'tür. Son yıllarda klinik öneme sahip PCa insidansında önemli artışlar yaşanmaktadır. Bununla beraber dünyadaki insan popülasyonu gittikçe yaşlanan bir toplum haline gelmektedir (20). Yaşlanan toplumların bir sonucu olarak prostat kanseri insidansının yıllar içinde artacağı öngörülebilir.

2.6.2.TANI

Semptomlar

Çoğunlukla biyolojik davranışı düşük olup yavaş ilerleyen bir hastalık olduğundan prostat kanseri geç semptom verir. Hastalığın periferik zondan ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal ilerlemiş veya metastatik hastalığı gösterir. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları tümörün üretra ve mesane boynuna lokal büyümesinin veya mesanenin trigonuna doğrudan yayılımının sonucu olabileceği gibi daha sıklıkla beraberinde bulunan BPH'ya bağlıda olabilir. Hastalığın kemiklere metastazı kemik ağrılarına neden olabilir. Ancak kemik metastazı olan hastaların %30'dan fazlasında kemik ağrıları gözlenmez. Spinal korda bası yapan metastatik hastalık alt ekstremitelerin parestezi ve güçsüzlüğüne, üriner veya fekal inkontinansı içeren kord basısı semptomları ile karşımıza çıkabilir. Kavernoöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon gelişebilir. Yine korpus kavernoözuma invazyon sonucu nadirde olsa priapizm gelişebilir. Kanserin rektum invazyonu sonucu ise rektal kanama, konstipasyon ve tıkanma gelişebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi gelişebilir. Trigona doğrudan yayılım veya retroperitoneal adenopati nedeni ile bilateral üretral obstrüksiyon kendisini üremi ile gösterebilir.

Tarama

PCa önemli bir halk sağlığı problemidir. Bugün için RP organa sınırlı düşük gradeli prostat kanserinde tam olarak kür sağlayabilmektedir. Elli yaş üzerindeki erkeklerde tarama için kullanılan PRM ve PSA basit, yan etkisi olmayan tetkiklerdir. Fakat PSA'nın özgüllük ve duyarlılığının artmasıyla iyi sonuçlar verebilir. Tarama ile tedavisi mümkün olan organa sınırlı asemptomatik vakaların yakalanabileceği gibi klinik önemsiz kanserlerde yakalanabilir. Randomize prospektif kontrollü çalışmalarda hastalığa bağlı mortalitede azalma olduğu bilgisi henüz ispatlanamamıştır. PCa için tarama testi tavsiye yerine hastaya sunulmalı ve hasta ile hekim bu kararı birlikte almalıdır.

2.7.PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

TRUS eşliğinde biyopsi, PRM ve PSA prostat kanserinin erken tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. PCa riskini belirlemede en yararlı olarak kullanılacak test PRM ve PSA kombinasyonudur.

2.7.1.Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PCa için bilinen en eski tanı yöntemidir. PRM'de prostatın düzensiz ve sert olması prostat kanserini düşündürür. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseridir. Geri kalan 2/3 ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal PRM bulguları PCa riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (21). Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü PCa'nın %25'inde serum PSA değeri normal kabul edilen 4 ng/dl'nin altındadır. PRM kanserlerin %23-%45'ini atlanmaktadır (21). Stamey 3 cc den küçük hacimli kanserlerin %18'inde extrakapsüler yayılım olduğunu göstermiştir. Bu kadar küçük tümörlerin PRM'de tanınabilmesi çok zordur. PRM'nin subjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük prediktivitesi nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz. Ancak TRUS ve PSA ile birlikte kullanıldığında güvenilirliği artar (22).

2.8.PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN

Prostat kanseri için ilk tanımlanan tümör belirleyicisi olan asit fosfataz Gutman tarafından 1938 yılında tariflenmiştir. Ancak serum asit fosfatazı kemik, karaciğer, böbrek ve eritrositlerden de kaynaklanmakta ve birçok hastalıkta anormal değerlere yükselmektedir. Hara ve ark. 1971 yılında, seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein tanımlamışlardır (23). 1979'da Wang ve ark. PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (24). 1980'de Papsidero ve ark. PCa'lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (25). Bu aşamadan sonra PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemde çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.8.1.Prostat Spesifik Antijen Biyokimyasal ve Genetik Özellikleri

PSA, 237 aminoasit ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kitlesi 33000 Dalton olan, semenin likefaksiyonundan sorumlu tek zincirli bir glikoproteindir. PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerine yerleşmiştir. PSA, kimotripsin ile benzer proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. Gen yerleşimi, aminosit bileşimi ve fonksiyonu temel alındığında insan kallikrein ailesini bir üyesi olarak tanımlanmaktadır (26–27). PSA geni human glandüler kallikrein-3 geni (h KLK3) olarak

isimlendirilmiştir. PSA geni andojenle ilişkili bir gen dir. Sistemik steroid hormonların androjen reseptörlerine bağlanması ile transkripsiyonu artar.

2.8.2.Prostat Spesifik Antijen Sentezi ve Metabolizası

PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilir. Egzositoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçer. Semendeki konsantrasyonu 0,5–2,0 gr/l'dir (28). PSA luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. Semendeki konsantrasyonu serumdaki konsantrasyonun (0.1-4 ng/ml) yaklaşık bir milyon katıdır. Prostat dokusu dışında PSA üretimi düşük konsantrasyonlarda paraüretral, perianal bezlerde yapılmaktadır. PSA ayrıca apokrin ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde bulunmaktadır. Adrenal neoplazmlar (nöroblastoma), renal hücrel karsinom ve meme kanseri gibi malign dokularda da düşük konsantrasyonda PSA sentezlenebilmektedir (29-33).

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur.

- 1- Serbest (free) olarak 30 kDalton molekül ağırlığında.
- 2- Alfa-2 makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA)
- 3- Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA)

ACT-PSA laboratuvar testleri ile saptanabilirken A2M-PSA konvansiyonel PSA immunoassayler ile saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri varlığında immunoblotting ile belirlenebilir (34-36). ACT-PSA, serumda predominant immunoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85 kadarı ACT-PSA'dan kaynaklanır. Serbest PSA immunoreaktif PSA'nın %5–30 düzeyindeki bölümünü sağlar ve bunun enzimatik olarak inaktif olduğuna inanılır (37). Ticari PSA testleri antikor bağlamadaki farklılıkları nedeniyle total PSA, ACT-PSA ve serbest PSA düzeylerini ölçebilmektedir. PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği öne sürülse de ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (38). PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalıkta bilinmemektedir. Toplam (serbest+bağlı formlar)'ının yarı ömrü ortalama 2,6 gündür (39). Serbest PSA (sPSA) göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığına sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir. sPSA'nın yarı ömrü ise 1,5 saattir (40).

2.8.3.Prostat Spesifik Antijen Fonksiyonu

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelin'in proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefsiyonunu oluşturmaktır ve bundan dolayı fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir (41,42). Bunun dışında,PSA'nın insülin benzeri büyüme faktörü

bağlayan protein-3 (insülin like growthfactor binding protein-3)'e bağlanarak biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1)'i serbest bırakabileceği (43), transforming büyüme faktör (TGF- β)'ü aktive edebileceği (44) ve paratiroid hormon ilişkili proteinin biyoaktivitesini regüle ettiği de gösterilmiştir (45). Ayrıca PSA'nın fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotelial büyüme faktör ile indüklenen endotelial hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlayarak antianjiogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır (46).

2.8.4.Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Prostatik lümen en yoğun konsantrasyonda PSA içerir ancak bunun dolaşıma geçmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran, kapiller endotelial hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken PSA seviyesinde artışa neden olur. PSA'nın prostat doku içine difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozulması sonucu serum PSA seviyelerinde yükselme görülür. PSA yüksekliğinin major nedenleri BPH, PCa, prostat inflamasyonu ya da enfeksiyonu ve prostat veya perine bölgesine travmadır (47). PSA'nın gram cinsinden dokuya oranı malign olaylarda daha yüksek olmasına rağmen hala PSA yüksekliğinin en sık sebebi BPH'dır. Özellikle BPH'ya yönelik uzun süreli tıbbi tedavilerin PSA düzeylerine etkileri her zaman merak konusu olmuştur. Günümüzde, alfa-1 adrenerjik blokörlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir. BPH tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç olan finasterid (5 α redüktaz inhibitörü) ise 6 aylık tedavi sonrasında PSA düzeylerini ortalama %50 oranında düşürmektedir (48). Bu nedenle finasterid tedavisi alanlarda gerçek PSA değerinin belirlenmesi için ölçülen serum değerinin 2 ile çarpılması ile elde edilebileceği öne sürülmüştür (49). Pratik olarak sistoskopi, prostat biyopsisi, TUR-P, zorlu bir rektal muayene gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülür. Yapılan bir çalışmada biyopsi sonrası PSA'da ortalama 7,9 ng/ml, TUR-P sonrası 5,9 ng/ml artış gözlenmiştir. Biyopsi sonrası PSA'nın ortalama normale dönüş süresi 15-17 gün, TUR-P sonrası 17 gündür. Rijit ve fleksibl sistoskopi sonrası PSA'daki değişiklik 0,1-0,5 ng/ml dir. Önemli bir noktada sPSA kompleks formlara göre serumdan daha hızlı temizlenmektedir. Bu yüzden % sPSA oranı prostat manüplasyonları sonrasında daha belirgin artmaktadır. Rektal muayenede PSA seviyelerinde küçük bir miktar artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur. Ejakülasyon serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış toplam, serbest ve yüzde PSA düzeylerinde görülür. Ejakülasyon sonrası PSA yüksekliği 48-72 saat sürebilir (50). sPSA düzeyi ejakulasyondan 6 saat sonra normal seviyeye inebilir. Birçok ürolog tarafından PSA ölçüm öncesi bu ilişki sorgulanmamaktaysa da beklenmedik yüksek serum PSA düzeyleri ile karşılaşıldığında yakın zamanda ejakülasyon hikâyesi araştırılmalıdır.

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleşmişse de PSA gerçekte kansere değil organa spesifik bir belirleyicidir ve hiperplazik, neoplazik ve non-kanseröz prostat epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (51).

Serum PSA düzeyi yaş ve buna paralel olarak artan prostat hacmi ile artar. Bunun nedeni, PSA üreten BPH dokusudur. PCa'da serum PSA düzeyindeki artış, BPH dokuna göre gram doku başına yaklaşık on kat fazla olsa da, BPH'de prostat bezindeki BPH dokusunun oranı ve BPH dokusunun epitelyal-stromal oranları gibi birçok faktör nedeni ile değişkenlik gösterir.

2.8.4.PSA'nın Klinikte Kullanımı

PSA'nın 1980'li yıllardan sonra yoğun olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, prostatta sınırlı kanser olgularının görülme sıklığındabelirgin artış saptanmış, ilk tanı anında lokal ileri evre veya uzak yayılımı bulunan kanser olgularının sayısında sürekli bir düşüşe neden olmuştur. Bugün için prostat kanseri tanısı konulan olguların yaklaşık yarısı uygun tedavi yöntemleriyle tam tedavi şansına sahip olan lokalize kanserli hastalardır

Serum PSA düzeyi ölçümleri sonrasında prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c kavramı gündeme geldi. Son 10 yıl içerisinde en sık görülen prostat kanseri evresi, serum PSA değeri yüksekliği dışında kanser tanısı koyduracak herhangi bir bulgusu olmayan T1c tümörlerdir. T1c tümör tanısındaki artış sonrasında RP'de organ sınırlı hastalık insidansı çoğalsa da, bu evre tümörlerin sadece %60 kadarı patolojik olarak organa sınırlıdır (52).

PSA testinin kolay ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir

(53). Ayrıca ailede PCa öyküsü bulunanlar veya zencilerde yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması akılcıdır. Serum PSA değerinin yüksek olması kanser açısından tek başına PRM veya TRUS ile tespit edilen bir lezyondan daha değerlidir. Kanser riski serum PSA değerinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Düzey ne kadar artarsa kanser ihtimali de o ölçüde artmaktadır (21). PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42,1 ve %31,4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir (54). Her ne kadar kanser için serum PSA değerleri en yüksek pozitif prediktif değeri olan test olsa da PSA'nın parmakla muayene yapılmadan kullanılmasının sakıncalı olacağı bildirilmektedir. Çünkü kanserlerin %20'inde serum PSA değerleri 4 ng/dl değerinin altında olmaktadır (55). Diğer bir deyimle, PSA değeri < 4 ng/ml olan her 5 erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinin sadece %25 oranındapozitif olması ise prostatta kanser varlığını gösteren PSA

değerinin ne olması gerektiği sorusunu daha da içinden çıkılmaz bir noktaya getirmektedir. Bundan dolayı, PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), sPSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. RP sonrası hastaların takibinde PSA önemli bir yer tutar. Normal şartlar altında RP sonrasında PSA'nın 1 ay içerisinde ölçülemeyecek seviyeye düşmesi gerekmektedir. RP'den sonra yüksek kalan PSA, görüntülenemeyen metastazı veya rest doku olduğunu gösterir. Cerrahi sonrası önce düşen, sonra tekrar yükselen PSA, lokal nüks, progresyon veya mevcut bir metastatik odağın ilerlemesi ile ilgili olabilir(56,57) Genel bir yaklaşım olarak RP sonrasında PSA kontrolleri 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 2-5 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda birer kez yapılması önerilmektedir (58). Radyoterapi (RT)'den sonra PSA'nın nüksü öngörü değeri daha azdır. External RT veya brakiterapi uygulanan hastalarda PSA hiç bir zaman saptanamaz düzeye kadar gerilemeyeceği için, ölçülebilir serum PSA değerleri, uygulanan tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez.

Ancak tedavi sonrası PSA değeri (nadirPSA), ne kadar düşük düzeye inerse, tedavinin o ölçüde etkin olduğu anlamına gelmektedir. RT sonrasında benign ve malign glandlar PSA üretebileceğinden, mevcut PSA seviyesi rezidüel malign ve/veya benign glandüler doku kaynaklı olabilir (59,60). RP aksine, primer RT sonrası PSA daha yavaş düşer ve ölçülen endüyük değer nadir PSA olarak tanımlanır. Nadir PSA'ya ulaşması için geçen süre ise ortalama 18 ay (12-42 ay) olarak bulunmuştur. RT'den sonra biyokimyasal nüks tanısı konusunda literatürde birbirinden çokfarklı bilgiler mevcuttur. Bu yüzden ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) bu konuda bir birliktelik sağlamak amacıyla bir komite oluşturmuş ve birtakım kararlar alınmıştır. Buna göre primer RT'den sonra nadirdeğere düşen PSA'nın ardışık ölçülen üç değerinin yüksek çıkmasını, biyokimyasal nüks olarak kabul edilmiştir. PSA ölçümlerinin ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonraki yıllarda 6 ayda bir yapılması önerilmiştir.

2.8.5 Yaşa ve Irka Özgü PSA

BPH'lı erkeklerde PSA'nın ortalama yıllık artışı 0,1-0,5 ng/ml olup bu da ortalama prostat büyümesinde yılda 1,8 ml ye karşılık gelir (61). PCa şüphesiz olmayan BPH'lı erkeklerde yapılan yakın tarihli bir çalışmada prostat hacmi veserum PSA için yaşa bağlı log-lineer ilişki tanımlanmıştır. Oesterling ve arkadaşları da genç yaşta hastalarda PCa tespit spesifitesini artırmak için ve yaşlı erkeklerde önemsiz kanserlerin tespitinden kaçınarak spesifitesi güçlendirmek amacı ile yaşa spesifik serum PSA referans aralıklarını önermişlerdir (62,63,64). (Tablo 1)

Tablo-1: Yaşa özgü PSA değerleri

YAŞ	40-49	50-59	60-69	70-79
BEYAZ IRK	2.5	3	4	5.5
ASYA IRKI	2	3	4	5

Yaşa ayarlanmış PSA'ların klinik önemini değerlendiren birçok çalışma birbirleri ile çelişen sonuçlar vermiştir. Taranan popülasyonlar da yaşla ilgili PSA kullanıldığında kanser tespit oranları 60 yaşından küçük erkeklerde %8'den %18'e çıkmıştır, fakat standart PSA değerlerine göre yapılan biopsi sayısında da % 45 artış olduğu görülmüştür. 60 yaşından büyük erkeklerde 4 ng/ml lik referans değer kullanıldığında biopsi sayısı %21–22 azalmaktadır fakat %12–22 oranında kanser tespit edilmeden kalmaktadır (65).Partin ve arkadaşları 50–59 yaş arasındaki erkeklerde yaşa spesifik PSA değerleri kullanımını önermektedir. Zira tespit edilen ilave kanserlerin %81'iyaşlılardakinin %76'sına göre daha anlamlı patolojik parametreleri vardır. Bunlara ilaveten yaşlı erkeklerde gözden kaçan T1c kanserlerinin %95'i histolojik olarak uygun olup bunlar muhtemelen klinik olarak önemli değildir (66). Borer ve arkadaşları bunun tam aksine yaşa uyarlanmış PSA parametreleri kullanarak yaptıkları taramalarda yaşlı hastaların %60'ında uygun olmayan patolojiler bulmuşlardır (67).

2.8.6 PSA Velositesi

Yıllık PSA artışını gösteren velosite prostat kanser izleminde seri PSA ölçümlerinin diagnostik doğruluğunu artırmak için kullanılmıştır. İlk tanımlandığı yıllarda yılda 0.75 ng/ml'yi aşan PSA velositeleri %72 sensitivite ve spesifite ile yüksek risk prostat kanseri ile uyumlu bulunmuştur (68). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgünlük değerleri elde edilmiştir (69).

PSA velositesinin limitli kullanımı PSA'nın kanser spesifik olmadığı ve günden güne anlamlı derecede değişiklik gösterdiği gerçeğine atfedilebilir. Ayrıcakısa süreli artış epizotları (örneğin geçici inflamatuvar süreçlerden dolayı) serum PSA seviyelerinin yaşla olan tedrici doğal yükselmeleri ile karışabilir (70).

Eastham ve çalışma arkadaşları 4 yıllık period da tek bir anormal PSA değeri olan erkeklerin çoğunda nihayetinde seviyeler normale indiğini bildirmişlerdir. Bu da bize bireydeki PSA fluktuasyonlarının yanlış pozitif yoruma neden olabileceğini göstermektedir. Farklı PSA ölçümleri ile ölçülen farklı PSA sonuçları da PSAvelositesi değerlerini yanıltabilmektedir (71).Son yapılan çalışmalarda tümör stage'i, grade'i ve RP sonrası rekürrens zamanını tahmin etmek için tedavi öncesi yıllık PSA velositesi konsepti öne sürülmüştür. D'Amico ve arkadaşları şaşırtıcı bir şekilde 2 ng/ml den fazla yıllık PSA velositesi olan erkeklerde, olmayanlara göre PSA relapsı ve kanserden ölüm için geçen sürenin daha kısa olduğunu

bildirmişlerdir (72). Bu bulgu şunu düşündürmektedir; kanserli hastaları olmayanlardan ayırmada yeterli bilgi vermeyen kısa süredeki PSA artışları vardır ve muhtemelen bu artışlar olumlu tedavi sonuçları olan tm'lere göre daha kötü prognozu olan vakalarda daha belirgindir. Bu nedenle teşhis öncesi yıllık PSA velositesi değerlendirilmesi lokal terapiden muhtemelen fayda görmeyecek adayların tespitinde umut veren bir yaklaşım olabilir.

2.8.7. PSA Dansitesi

PSA dansitesi transrektal USG ile değerlendirilen prostat volümü ile serum PSA'nın oranı olarak tanımlanmaktadır. Normal prostat epitelyumu, serum PSA seviyesine 0.1 ng/ml'lik bir katkıda bulunur. BPH dokusunun katkısı 0,3 ng/ml, kanserinki ise 3,5 ng/ml olarak tahmin edilmektedir (73). İki önemli konu PSA dansitesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunlar prostat volümünü ölçen cihaz ve doktorun farklılık göstermesi ve bireyler arasında stroma epitelyum oranının farklılıklar göstermesidir. PSA'yı sadece prostatik epitelin üretiyor olması ve TRUS ile stroma miktarının tahmin edilemiyor olması PSA dansitesinin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebeple PSA dansitesi kullanımı ile ilgili yapılan bildiriler uyumlu değildir. İlk negatif prostat biyopsisi sonrası devam eden yüksek PSA değeri olan erkeklerde kanser tahmininde diğer PSA ile ilişkili faktörlerle, PSA yoğunluğu karşılaştırılması yapılmıştır. Catolana ve çalışma arkadaşları PSA dansitesi 0,1'e modifiye edildiğinde biyopsi tekrarını %31 oranında azaltarak %90 sensitiviteye ulaşmışlardır. Bununla birlikte bu tahmin edici performansa serbest ile total PSA oranıyla da ulaşılabilmektedir (74). Djavan ve arkadaşlarınca geleneksel PSA dansitesinin bir modifikasyonu olarak transizyon zon PSA dansitesi (Transisyonel zon dansitesi) konseptini açıklamışlardır. Bu konsept transizyonel zon volümüne göre serum PSA seviyelerini düzeltir. Nodüler hiperplazi ile ilişkili BPH'larda transisyonel zon, periferel veya santral zona göre gram başına 10–100 kat fazla PSA üretmektedir. 44–77 yaşları arasında değişen prostat kanseri yönünden riskli PSA 4–10 arasında olan birden fazla kez biyopsi yapılan 820 hastalık büyük bir prospektif çalışmada 0.26 ng/ml cc lik PSA transisyonel zon dansitesi eşik değerinin kanser tahmininde konvansiyonel volüm ayarlı PSA'ya göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Fakat bu bilgiye rağmen en iyi performans serbest/total PSA %30 eşik oranı (%fPSA) ile alınmaktadır (75,76). Total veya transizyon zon prostat volümüne uyarlanmış serum PSA seviyeleri tek başına serum PSA değerlerine göre daha spesifik olduğu ispat edilmiştir. 0.09'dan daha düşük referans değerleri sensitivite ve spesifitesi maksimize ediyor gibi görünmekle beraber PSA dansitesini tespit etmek, uygun cihaz ve tecrübe istemektedir. Benzer eşit etkinlikte olan serbest/total PSA oranı kullanılması PSA dansitesi kullanımını yaygın hale getirmemiştir (75,76).

2.8.8. Serbest PSA

Serumda PSA'nın %5 kadarı serbest olarak bulunur ve sPSA düzeyi prostat kanserli hastalarda azalmaktadır. sPSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu olgularda kanser saptama duyarlılığını arttırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/mL) durumlarda ise özgünlüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Lilja ve arkadaşları ilk kez serbest nonkompleks PSA formu için spesifik bir immunoassay tanımlamıştır (34). Budan sonra Bjork'da karsinomali erkeklerde serbest-total PSA oranının düşük olduğunu rapor etmiştir (77). Günümüzde en azından 3 tane sPSA ölçümü yapan immunoassay metodu vardır. Hem serbest hem total PSA'nın simultane immün tespiti ile hesap edilen oranlar ($\%fPSA=100 \times fPSA/PSA$) PCa tespitinde tek başına PSA veya derivasyonlarının kullanımından daha iyi sonuçlar vermektedir.

Total PSA 4 ng/ml seviyesinde iken PRM normal olan hastalarda PCa riski ortalama %15–20 arasındadır. Bu bulguları destekleyen kontrollü iyi dizayn edilmiş geniş çalışmalar vardır. Normal PRM bulguları olan toplam 773 hastada yapılan geniş bir çalışmada her bir hastaya serbest ve total PSA seviyeleri tespiti ve biyopsi yapıldı. %sPSA eşik değeri %25'in altında tutulduğunda kanser tespit oranı %95'e kadar çıktı. Biyopsi oranları da %20 kadar azaldı. Bu sonuçlara dayanılarak %sPSA değerleri tespit edildi ve 4–10 ng/ml PSA aralığı klinik kullanımda FDA onayını aldı(78,79). Takip eden araştırmalar 2–4 ng/ml arası düşük PSA oranlarına odaklandı. Bununla da tüm hastaların %22 sinde istatistiksel olarak önemli ve fakat henüz belirgin olarak PCa eğilimi olmayan vaka tespit edildi. Bu PSA oran aralığında %27'lik %sPSA eşiği, kanserlerin %90 ını tespit etmekle kalmayıp % 18, oranında biyopsi azalmasında neden oldu. Bu nedenle düşük total PSA seviyelerinde de %sPSA kullanımı önerilmektedir (55). Bunlardan başka Haesa ve çalışma arkadaşları 2–4 ng/ml lik PSA aralığında %18–20 aralığındaki %sPSA eşik değerlerinin PCa tespitinde kullanılabileceğini ve böylece tespit edilen hasta sayısında ılımlı bir artış olacağını rapor etmişlerdir (80). Daha öncede tartışıldığı gibi PSA seviyeleri 4–10 arasında olan ilk biyopsileri negatif fakat klinik olarak PCa şüpheli vakalarda %sPSA biyopsi sonucunun en doğru tahmin ettiricisidir. %sPSA çok geniş çaplı araştırılmış ve klinik pratikte kullanılmakta olmasına rağmen tamamen sorunsuz bir yöntem değildir. Birçok merkezde yapılan incelemeler Catolana ve arkadaşlarınca ilk rapor edilen bulgularla uyumlu olamamıştır. %sPSA'nın teşhis doğruluğundaki bu uyumsuzluk bazı faktörlere bağlı olabilir. sPSA yaş ve prostat hacmi ile arttığından ve total PSA arttıkça azalacağından incelenen popülasyonun kompozisyonu sPSA çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Gerçekten de

prostat hacmi 40 cm³'ü aştığında BPH ve kanser hastaları arasında %sPSA'nın ayırım yapma gücü azalmaktadır. Prostatik manuplasyonlar (sert rektal muayene) prostat biyopsisi ve üretral enstrümantasyonların total PSA'nın sPSA komponentinde artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle sPSA ölçümü öncesi 48–72 saat herhangi bir manipülasyondan kaçınılmalıdır. Muhtemelen bir başka önemli sorun da elde edilen sonuçların kit üreticilerine de bağlı olduğu gerçeğidir. Nixon ve çalışma arkadaşlarınınca kitler arasındaki önemli varyasyonların klinik etkilerini incelemişlerdir. 123 hastada yaptıkları 3 kit ölçümü ile %22, %34 ve %34 %sPSA eşik değerleri ile %95 hassasiyette kanser tespiti yapmışlar negatif biyopsi oranları ise sırası ile %38, %19 ve %34 olarak bulmuşlardır (81).

Sonuç olarak total PSA ları 2,6-10 ng/ml olan erkeklerde % sPSA. Yüksek sensitivite ve spesifite de bilgi vermektedir. Klinik pratikte %14–25 arası eşik değerler en ideal olup, hekimler bireysel olarak tecrübeleri ile bu eşik değeri değiştirebilirler.

2.8.9. Pro PSA

Günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalar prostat kanserli olguların serumlarındaki serbest PSA'nın yaklaşık %30'unun proPSA tarafından oluşturulduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde proPSA'nın öncelikli olarak diğer türevlerden üstün görüldüğü nokta, düşük PSA seviyelerindeki (PSA 2,5-4,0 ng/ml) gösterdiği etkinliktir. Yapılan çalışmalarda proPSA/sPSA oranı (% proPSA), PSA 2.0-4.0 ng/ml aralığında iken %90 duyarlılıkta ve %19 özgüllük göstermektedir.

2.9.10. Kompleks PSA

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halinde bulunmaktadır. PCa olgularda, ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir (82). ACT-PSA doğrudan toplam PSA değeriyle de ilişkilidir.

PCa tespiti için FDA onaylı tek kompleks PSA immünoassay tüm sPSA'ların antikor aracılığı ile eliminasyonu sonrası geriye kalan PSA'nın ölçümü ile yapılmaktadır. Bu ölçümün alternatifi ise total PSA'dan sPSA'nın çıkarılması ile elde edilen değerdir. Bu hesapla elde edilen değer ölçülen kompleks PSA ile aynı hassasiyette olduğu bildirilmiştir. Klinik kullanımda 3.2 ng/ml'lik kompleks PSA eşik değerinin 4 ng/ml total PSA'ya karşılık geldiği hesaplanmıştır (83). Başlangıçta ACT-PSA değerinin saptanmasının toplam ve sPSA'nın yerini alabileceği düşünülmekteydi. Ancak immunoreaktivitenin kaybı, katepsin-G'ye bağlanmada yüksek afinitesinin olması gibi teknik problemler nedeniyle klinik pratikte kullanılmayan ACT-PSA son dönemde ACT-PSA'ya spesifik monoantikorların kullanımı, katepsin-G-ACTI kompleksine düşük çapraz reaktivite gösteren yeni formlarıyla tekrar gündeme gelmiştir (84).

Kompleks PSA'nın, toplam PSA değeri 4-10 ng/mL olan olgularda sPSA'ya benzer bir spesifite gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (85) Üçyüz olguluk seride kompleks, toplam ve sPSA spesifitesi sırasıyla %26.5, %21 ve %15.4 olarak belirlenmiştir (86). Bu sonuçlar ACT-PSA'nın klinik yararı konusunda umut vermekle beraber büyükserilere gereksinim vardır.

2.9.11.PSA Eşik Değeri

1990'lu yılların başında prostat kanseri tanısı için 4 ng/ml değeri sınır değer olarak kabul görmeye başlamış ve bu değer aynı zamanda PRM'si normal olan erkeklerde prostat biyopsi endikasyonu içinde sınır olarak değerlendirilmiştir(21,65). Son yıllarda PCa tanısı amacıyla PSA eşik değerinin düşürülmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmaktadır. Aslında bu çalışmaların başlangıcı 1990'lı yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. Catalona ve ark'ları PSA değeri 2,6–4.0 ng/ml olan ve PRM bulguları tamamen normal olan hastalarda %22 oranında kanser saptamışlardır. Bu eşik değer baz alındığında yakalanan kanserlerin büyük çoğunluğunun klinik olarak lokalize kanser olduğu, klinik olarak önemsiz kanser oranının ise sadece %15'ler civarında olduğu belirtilmiştir (55). Daha sonraki yıllarda da benzer sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (87,88). Biyopsi endikasyonu ve kanser tanısı için PSA değerinin düşürülmesine yönelik çalışma sayısının az sayıda olması ve bu durumda biyopsi sayısının artmasına yönelik eleştiriler nedeniyle bu öneriler çok fazla destek bulmamıştır.

Bu konuda gündem yaratan ve önemli sonuçlar doğuran çalışmalardan başlıcası Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)'dir. Esas olarak bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasteridin prostat kanserindeki koruyucu etkisini test eden randomize kontrollü bir çalışma olan PCPT'da plasebo grubunu oluşturan ve serum PSA değerleri 4 ng/ml'nin altında olan ve PRM herhangi bir anormallik saptanmayan 2950 erkekten çalışma sonunda biyopsi alınmıştır. Sonuç olarak PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde %15.2 oranında kanser saptanmıştır. Bu oran PSA değeri 3,1 ile 4,0 ng/ml olan grupta %26.9'a çıkmaktadır (89). Saptanan kanserlerin patolojik özelliklerine bakıldığında çoğu düşük gradeli olmakla birlikte azımsanmıyacak oranda yüksek gradeli kanser varlığı görülmektedir. Kanserler gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde ise büyük oranda Gleason skoru 6 olan kanser olduğu, gene azımsanmıyacak oranda Gleason skoru 7 kanser tespit edildiği görülmektedir (89). Bu bulgularda PSA 4 ng/ml'nin altında saptanan kanserlerin büyük bir kısmının klinik olarak önemli olduğunu ve tedavi edilmesi gereken kanserler olduğunu göstermektedir. PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde kanser yok denebilecek değerin olmamasıdır. PCPT sonuçlarına göre PSA

değeri 0.5 ng/ml'nin altında ve 0.6-1.0 ng/ml arasında olan erkeklerde sırasıyla %6.6 ve %10.1 oranında kanser saptanmıştır (89) (Tablo 2). PCPT sonuçlarına göre PSA ve PCa arasındaki ilişki en iyi şekilde 'dose response curve' şeklinde açıklanabilir. PSA değeri arttıkça PCa riski artmaktadır (89). PCPT'nin uzun dönem takip sonuçları da PSA'nın özellikle yüksek gradeli kanserlerin kuvvetli bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir

(90). Genel olarak PCPT sonuçları değerlendirilecek olursa bir hastada prostat kanseri yok denecek tek bir eşik PSA değerinin olmadığı ancak PSA değeri arttıkça kanser saptanma oranının özellikle yüksek gradeli kanser oranının arttığı görülmektedir (89-90).

Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada Gilbert ve ark'ları 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir (91). Araştırmacılar PSA değeri 2,5-4,0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını %27.48, PSA değeri 4,0-10,0 ng/ml olan grupta ise %30.08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde prostat kanseri saptama oranı açısından PSA < 2 ng/ml olan grupla PSA 2.0-2.5 ng/ml arasında fark olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla; %18.67 vs %21.89). Yazarlar çalışma sonuçlarına göre prostat biyopsi endikasyonu için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'ye düşürülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (91)

Başta PCPT olmak üzere bu çalışmalardan çıkan sonuç PSA 4 ng/ml'nin altında da azımsanmayacak oranda prostat kanseri saptandığı ve prostat kanseri tanısında 4 ng/ml sınırının sorgulanması gerekliliğidir. Ancak bir diğer önemli noktada bir erkekte prostat kanseri yok dedirtecek PSA değerinin olmamasıdır. PSA ve PCa arasındaki ilişkinin en iyi şekilde 'dose response curve' şeklinde açıklanabildiği ve PSA değeri arttıkça prostat kanseri riskinin arttığı görülmektedir.

2.9. PROSTAT KANSERİNDE ETYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüze kadar PCa hakkında birçok araştırma yapılmış, birçok öngöründe bulunulmuş olmasına rağmen, henüz net bir etyolojik faktör ana sebep olarak ortaya konmamıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda bazı ipuçlarına ulaşılmıştır.

2.9.1. Aile Öyküsü ve Genetik

Yapılan çeşitli çalışmalar PCa için aile öyküsünün önemi vurgulamıştır. Birinci derece akrabalarında (baba, kardeş, oğul) prostat kanseri olanlarda kanser saptanma riski 2-3 kat, etkilenen akraba sayısı 2-3 olursa bu oran 5-11 kata kadar çıkmaktadır (92,93). Erken başlangıç gösteren PCa'da otozomal dominant geçiş gösteren bir genetik yatkınlık saptanmıştır. Bu hastaların tüm prostat kanserli hastalar içinde %9'luk bir oranı, 55 yaş altındaki hastalar içinde yaklaşık %45'lik bir grubu oluşturduğu belirtilmiştir. Bundan 1q

kromozomun uzun kolundaki HPC1(Hereditary Prostate Cancer) geni sorumlu tutulmuştur (94).

Ailede meme kanseri ve kolon kanseri varlığında PCa için risk oluşturduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. PCa hastaların ailelerinde %2 oranında meme kanseri öyküsü mevcuttur (95). PCa'li hastaların ailelerinde sık olarak p53 ve Rb tümör süpresyon genlerinde kayıp mevcuttur. PCa'de yapılan sitogenetik çalışmalarda 1.7.8.10.16 ve Y kromozomlarında yapısal ve sayısal anomalilerin olduğu saptanmıştır. Trizomi 7 ve Y kromozom kaybının en sık saptanan anomali olduğu belirtilmiştir (96).

2.9.2. Demografik Risk Faktörleri

Yaş

PCa riski yaşla artmaktadır. 40 yaşın altındaki erkeklerde nadiren saptanır ve yaşın ilerlemesi ile insidansı giderek artarak, 8. dekada en üst düzeye ulaşır. Örneğin 39 yaşından küçük erkeklerde PCa gelişme ihtimali 1/10000 iken, 40–59 yaş aralığında 1/103, 60–79 yaş arasında ise oran 1/8'e çıkar (2). Elli yaşını aşmış erkeklerin %30'unda, 80 yaşını geçmiş erkeklerin %70'inde klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri bulunmaktadır.

İrk

Klinik olarak belirgin olan PCa'nın insidansında ırklar arasında fark vardır. PCa belirgin coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. Klinik PCa sıklığı doğu ülkelerinde düşük İskandinav ülkelerinde daha yüksektir. Zencilerde, benzer eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumdaki beyazlara oranla sıklık daha yüksektir. Ayrıca tüm evreler için 5 yıllık sağkalım oranları siyah erkekler için %62 beyaz erkekler için %72'dir.

2.9.3.Hormonal, Davranışsal ve Yaşam Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri

Hormonal Etkiler

Androjenler prostat bezinin gelişmesinde kilit rol oynamalarına rağmen prostat kanseri etyolojisindeki rolleri belirsizdir. Kastre edilmiş ratlara testesteron verilmesi PCa oluşturmuş ve prostat hücre çoğalmasını hızlandırarak hücre ölümünü inhibe etmiştir (97). Nevarki 17 adet epidemiyolojik çalışmadan sadece 1 tanesinde yüksek serum testosteron seviyesi ile prostat kanseri gelişme riski arasında korelasyon bulunmuştur. Ancak doğumsal anorşili olgularda ve genç yaşta kastre edilenlerde kanser oluşmaması, hormonal faktörlerin önemli ve etkili olduğunu düşündürmektedir (98).

Diğer bir steroid hormon olan Vitamin D güneş ışığı sayesinde ciltten sentez edilir. Vit D ve analoglarının prostat kanseri hücreleri üzerinde potansiyel antiproliferatif,pro-direfantiyatif ve

pro-apoptotik etkileri vardır. Bunlara ek olarak Vit D invivo prostat kanseri büyümesini inhibe eder. Ancak epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında Vit D'nin serum konsantrasyonu konusu net değildir (99).

Diyet Faktörleri

Ekolojik çalışmalarda diyetsel yağ alımı ile PCa insidansı arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (100). Tipik olarak yüksek yağ içerikli diet ile beslenme; androjenlerin ve östrojenlerin salınımını ve biyoyararlanımını artırır, bu durumda yüksek prostat kanseri riski ile ilişkilidir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda omega-3 den zengin balık ve balık yağı ağırlıklı beslenmenin azalmış PCa ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (101). Domateste bulunan likopenin yüksek miktarda alınmasının PCa riskini %21 azalttığı bulunmuştur (102,103).

Vitaminler

Hayvan çalışmalarında retinoid süplementasyonun deneysel olarak indüklenmiş prostat kanserinde azalmaya sebep olduğu bulunmuştur. Ancak literatürde Vitamin A ve prostat kanseri ilişkisi gösteren farklı çalışmalar vardır.

Graham (104) vitamin A tüketimi ile 70 yaş üzerindeki erkeklerde prostat kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur ancak bu durum daha genç erkeklerde gösterilememiştir. Reichmahn (105) ise prospektif bir çalışmada düşük serum Vit A düzeyinin yaştan bağımsız olarak PCa riskini artırdığını ortaya koymuştur. Vitamin-E (α -tocopherol)'nin prostat kanserinden koruyucu etkisi hakkındaki

bilgiler daha ikna edicidir. Alpha-Tocopherol Beta- Carotene (ATBC) çalışmasında α -tocopherol verilen grupta klinik prostat kanseri görülme insidansında %32, prostat kanserinden ölümlere %41'lik bir azalma gözlenmiştir (101).

Kadmiyum Alımı

Kadmiyum sigara dumanında ve alkalın çinko pillerde bulunan bir eser elementtir. Kaynak ve elektro kaplama işlerinde çalışanlar bu elemente yüksek miktarda maruz kalma riski taşırlar. Kipling ve Waterhouse tarafından 1967'de ve 1968'da Lemen ve 1990'da Elghany tarafından yapılan çalışmalarda PCa ile kadmiyum alımı arasında ilişki bulunmuştur. Kadmiyumun çinko ile etkileşerek prostat kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (101).

Vazektomi

Vazektomi antisperm antikor seviyelerinde yükselme, semende hormon konsantrasyonunda ve prostat sekresyonunda azalmaya yol açar (106). Yapılan çalışmaların çoğunda vazektomi ile PCa arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Giovanucci ve ark. yaptıkları çalışmada vazektominin PCa riskini 1.2-2 kat artırdığını göstermiştir. Özellikle 35 yaş altında bu riskin

daha fazla olduğu bildirilmektedir. Sidney ve ark 1987 de, Rosenberk ve ark 1994 yılında yaptıkları çalışmalarda prostat kanseri ile vazektomi arasında ilişki bulamamıştır (107).

BPH

BPH ile postat kanser arasındaki ilişki net değildir. Prostat kanserinin periferik zondan, BPH'nın transisyonel ve periüretal zondan kaynaklanması nedeniyle BPH prostat kanserinin prekürsör lezyonu olarak değerlendirilmemektedir. Her iki hastalığın yaşlanma ile sıklığı artmaktadır. Her iki hastalıkta da benzer çevresel etkilere maruziyet söz konusudur. Bu ve benzer kısıtlamalar nedeniyle BPH nın prostat kanseri için risk faktörü olup olmadığı epidemiyolojik kanıt olarak güçsüzdür. Günümüzde yapılmış en büyük çalışma (85 000 hasta) BPH hastaları arasında sadece yaş bağımlı yüksek prostat kanser riski gözlenmiştir (108).

Enfeksiyöz Ajanlar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar PCa ile ilişkili bulunmuştur. Geniş kapsamlı, populasyon bazlı yapılan çalışmada özellikle sifiliz ve gonore enfeksiyonlarında prostat kanseri riskinin 2-3 kat arttığı gözlenmiştir (109). Viral enfeksiyonlardan human papillomavirus-16, -18, ve -33 ve HIV ile enfekte olanlarda artmış PCa riski mevcuttur (110,111,112). Etiolojinin tam olarak bilinmemesine rağmen artan riskin enfeksiyöz ajanların prostatta kronik inflamasyon yaptığı ve bunun da prostat kanserine neden olduğu düşünülmektedir.

2.10.PROSTAT KANSERİNDE PATOLOJİ

Prostat kanserleri %98 oranında adenokanserdir ve çoğunlukla periferik zondan (%70), %10-15 oranında santral zondan, geri kalanı ise transizyonel zondan köken alır. Prostat kanseri %85 vakada multifokaldir ve 40 yaşındaki her 100 erkeğin 30'unda mikroskopik latent prostat kanseri vardır. Çok yavaş geliştikleri için bir çoğu klinik önemli hale gelmezler.

Adenokarsinom

Prostat adenokarsinomu benign bezlerle ayırımı zor olabilen iyi diferansiye bez yapılarından, prostat kökenli olduğu zor anlaşılabilen kötü diferansiye tümörlere kadar değişen bir spekturumu içerir. Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon, ve yapısal bozukluktur. Nükleer anaplazi; nükleuslarda büyüme, şekil ve boyut farklılığı, büyük belirgin nükleolus ve mitoz şeklinde izlenir. İnvazyon; düzensiz bezler, bezlerden dışarıya tek tek düzensiz ilerlemeler yanı sıra perinöral invazyon şeklinde görülebilir. Yapısal bozukluk; uniform, kıvrıntılı bezler yerine küçük sırtıta vermiş bezler, birleşmiş bezler, kribriform yapılar, bez içinde bez, kordonlar ve solid adalar şeklinde olabilir (113,114).

Gleason Derecelendirmesi

İlk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan günümüze kadar birkaç kez revize edilen 2005 yılında son halini alan Gleason Derecelendirmesi ve skorlaması prostat adenokarsinom derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemde atipi göz önüne alınmaksızın yapısal diferansiyasyon değerlendirilir. Yapısal diferansiyasyon 5 patern altında toplanmıştır (115,116).

Gleason Patern

Patern 1: Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer ovalyuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül şeklinde.

Patern 2: İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklinde.

Patern 3: İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Patern 1 ve 2 deki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcut.

Patern 4: İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar.

Patern 5: Glandüler diferansiyasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kripriform yapılar.

Gleason skoru, en fazla görülen patern ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir (Gleason skor $4+3=7$ gibi). Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir (Gleason skor $3+3=6$ gibi).

İğne biyopsilerinde en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır. Örneğin biyopsilerin %60'ı patern 3, %30'u patern 4 ve %10'u patern 5'ten oluşuyorsa Gleason skor $3+5=8$ olarak belirtilmelidir. Bu durum RP'lerde, Gleason skor $3+4=7$ olarak verilmeli ve 3. paternin (tersiyer) derecesi "5" yazılarak, yüzdesi verilmelidir (117).

Amerikan Ürolojik Onkoloji grubunun yakın zamanda yaptığı bir çalışmada ürologların %81'inin en yüksek Gleason skorlu biopsiyi, oranına bakılmaksızın tedavi için temel kabul ettiği belirtilmektedir (118). Sonuç olarak önerilen, her biyopsinin ayrı ayrı skorlanması ve hepsinin ortak Gleason skorunun verilmesidir (115). İğne biyopsilerinde Gleason skorunun 2-4 olarak verilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (119). Bunun nedeni olarak iğne biyopsilerinde patern 1 ve 2 olarak değerlendirilen paternlerin patern 3 hatta 4 olduğu ve buna bağlı olarak aslında Gleason skorun 5,6 ve hatta 7 olduğu ileri sürülmektedir. İğne biyopsilerinde sınırlı görülen bu alanlar aslında infiltratiftir. Gleason skoru prostat

karsinomlarında önemli bir prognostik gösterge olup tedavi şeklini etkilemektedir. Şöyle ki, Gleason skoru bekle gör, radikal cerrahi veya radyoterapi tedavi seçenekleri arasından seçime ve hatta radikal cerrahinin şekli hakkında (nörovasküler demetlerin rezeke edilip edilmemesi ve/veya lenfadenektomi) tercihe yol açmaktadır. Eğer iğne biyopsisinde Gleason skor 4 tanısı konma durumunda kalınırsa, rapora RP materyalinde Gleason skorun 4'ten fazla çıkabileceği belirtilmelidir (115).

Prostatın Mezenkimal Tümörleri

Leiomyosarkom, anjiosarkom, rabdomyosarkom, filloides tümörü, leiomyom, soliter fibröz tümör dür.

Prostatın Sekonder Tümörleri

Prostata en sık yayılan tümör, mesane ürotelyal tümürüdür. Bunun dışında lösemi ve lenfoma da prostata yayılım gösteren neoplazilerin başında gelir.

İğne Biyopsisinde Fokal Glandüler Atipi

Patolog dışındaki birçok kişi iğne biyopsisinde prostat karsinom tanısının beyaz ve siyah gibi son derece net ve açık olduğunu düşünür, fakat gerçek böyle değildir. İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir Bu gibi durumlarda atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP), fokal glandüler atipi, malignite için kuşkulu atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır (120). ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır. ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içerir (121,122). ASAP'ın ilk tanımlandığı yıllarda rebiyopsiye giden hasta oranı %60 iken günümüzde ürologların bu terime adapte olmaları sonucunda, bu oran %98 'lere yükselmiştir (121). ASAP olarak rapor edilmiş olguların re-biyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır (120). Bu oranın yüksek dereceli PIN alanına komşu ASAP olgularında %53 'lere çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP'a eşlik eden H-PIN olgularının rebiyopsilerinin karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır(120,122,123).Atipik bezlerin histolojik özelliğinin, serum PSA seviyesinin ve ASAP'lıdak sayısının, yapılan rebiyopsilerde karsinom çıkma olasılığı ile ilişkileri yoktur(124). ASAP tanısı alan bir hasta mutlaka rebiyopsiye gitmelidir. Rebiyopsilerin ASAP'lı alana yoğunlaşması gerekmele birlikte, lateral periferel zon,

transizyonel zon ve diğer alanları da içermelidir. Genellikle atipik tanısı alan bölgeden üç kor, komşu alanlarından iki kor alınması önerilmektedir (124,125)(Tablo-3).

Tablo 3: Rebiyopsilerde çeşitli risk faktörlerine göre kanser çıkma olasılıkları

İğne Biopsi Tanısı Rebiyopsilerde kanser çıkma olasılığı

Bening %20

H-PIN %23-30

ASAP %43

H-PIN&ASAP %53

Prekanseroz Lezyonlar

Prostat kanserinde prekanseroz lezyonların, periferik zon tümörleri için PIN, transizyonel zon tümörleri için ise atipik adenomatöz hiperplazi (adenozis) olduğu ileri sürülmüştür (126). PIN, karsinomun öncü lezyonu olarak kabul görsede, adenozis bu açıdan tartışmalıdır (127). Adenozis bugün için malign potansiyeli olmayan proliferatif bir lezyon olarak kabul edilir.

Atipik Adenomatöz Hiperplazi (Adenosis)

Glandüler BPH nodüllerine benzeyen bu lezyon, BPH'dan strüktürel yapı olarak farklıdır. Bez yapıları sıklıkla çok küçük ve sıkışık yerleşimli olup düzgün yuvarlak-oval konturludur.

Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIN ilk defa 1960 yılında tanımlanmış, 1986 yılında Mc Neal ve Bostwick tarafından kesin kriterleri oluşturulmuştur. Başlangıçta PIN1, PIN2 ve PIN3 olmak üzere 3 alt kategoride tanımlanan PIN, daha sonra PIN1; düşük dereceli PIN, PIN2 ve PIN3: yüksek dereceli (H-PIN) olarak gruplandırılmıştır (128). H-PIN, prostatik duktus ve asinilerin neoplazik transformasyonu olup sekretuar epitelde intraluminal proliferasyon, yapısal ve nükleer atipi ile karakterizedir. Hemen daima büyük ve orta boy bezler tutup epitelde stratifikasyon, iri, hiperkromatik nükleus ve nükleol belirginliği ile kendini gösterir. H-PIN için 4 ana yapı tanımlanmıştır. Bunlar düz, mikropapiller, kribriform, tomurcuklanma şeklinde olup bunlar dışında nadir görülen köpüksü, taşlı yüzük ve müsinöz tipleride vardır. (129,130)H-PIN tek başına PSA'yı yükseltmez. H-PIN'in prostat biyopsilerinde görülme oranı %4-6 (133,134), TUR-P materyalindeki oran %2 (131,132), RP materyalindeki görülme oranı ise %85-100 (135) dür. TUR-P materyalinde daha az görülmesinin nedeni H-PIN'in periferik zon lokalizasyonlu olmasıdır. H-PIN'in yaşla birlikte görülme yüzdesi artar. H-PIN saptanmış olgularda PSA seviyesi, USG bulgusu ve PRM ne olursa olsun rebiyopsi yapılmalıdır. İzole H-PIN olan hastalarda rebiyopside karsinom çıkma oranı %23-35 arasındadır (136). H-PIN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında rebiyopsilerde kanser çıkma oranı %53'lere çıkmaktadır (137). Multifokal PIN varlığı, tek odaklı PIN varlığına göre yüksek kanser

saptanma riski taşır (138). H-PIN tek başına RP endikasyonu olmamakla birlikte H-PIN nedeniyle RP'ye giden hastaların önemli bir kısmında organa sınırlı prostat kanseri saptanmıştır. TUR-P'de H-PIN saptanması halinde olası bir adenokarsinomun yakalanması açısından materyalin tamam incelenmelidir. TUR-P'de izole H-PIN varlığında genç hastalarda periferik zon karsinomunu ekarte etmek için prostat iğne biyopsisi yapılması önerilir. Yaşlı hastalarda PSA seviyesi yüksek değilse klinik takip önerilmektedir (139).

2.11.EVRELEME

Prostat kanseri için ilk klinik evreleme sınıflaması 1956'da Whitmore tarafından yapılmıştır ve Jewett tarafından 1975'te modifiye edilmiştir. Prostat kanseri evrelemesinde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) 1975 yılına 'American Joint Committee for Cancer Staging and Results Reporting' (AJCC) tarafından adapte edilmiştir (140,141). AJCC ve 'International Union Against Cancer (UICC) 1992 yılında prostat kanseri için yeni bir TNM sınıflaması uyarlamışlardır. Bu sistem 1997 ve 2002'de modifiye edilmiştir. TNM sistemi sadece adenokanserler için geçerlidir. Prostatın değişici epitel hücreli kanserleri ürotelyal kanser olarak değerlendirilir.

TNM Evreleme Sistemi (2002) EVRE AUA MODİFİYE JEWETT

T Primer Tümör

TX Tespit edilemeyen primer tümör

T0 Primer tümör kanıtı yok

T1 Tümör klinik olarak saptanamıyor, palpe edilemiyor
ya da görüntülenemiyor

T1a Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında

T1b Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında

T1c Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor

T2 Tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış

T2a Tümör tek bir lobun yarısında

T2b Tümör tek bir lobun yarısından fazla yer kaplıyor

T2c Tümör her iki lobuda kaplıyor

T3 Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor

T3a Tek taraflı ekstrakapsüler yayılım

T3b Tümör seminal vezikülleri invaze ediyor

T4 Tümör fikse yada seminal veziküller dışındaki dokular invaze ediyor.

(Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvis duvarı)

N- Bölgesel Lenf Düğümler

NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok

N1 Tek bir nodül ve çapı ≤ 2 cm

N2 Tek bir nodül ≥ 2 cm ≤ 5 cm

N3 Tek veya birden fazla 5 cm den büyük nodül

M- Uzak Metastaz

MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M1 Uzak metastaz var

M1a Bölgesel lenf nodları dışında tutulum var

M1b Kemiklerde metastaz var

M1c Kemik metastazı olsun/ olmasın başka bölgelerde metastaz var

Pelvik lenf nodlarına metastaz veya

hidronefroza neden olan üretral obstrüksiyon

Uzak lenf nodları, kemik, AC veya

yumuşak doku tutulumu

2.12.PROSTAT KANSERİNDE BİYOPSİ

Tarihsel gelişimine baktığımızda prostat biyopsileri ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda parmak kılavuzluğunda, önceleri transperineal yolla, daha sonraları ise Astraldi (1937) tarafından tanımlanan transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır (4).

TRUS eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması ve parmak klavuzluğunda alınan biopsilerin yerini alması, serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1980'leri bulmuştur.

2.12.1.Prostat Biyopsisi Endikasyonları

Prostat biyopsisi kesin endikasyonları

1- PSA yüksekliği

2- Anormal PRİ bulguları

3- Yıllık PSA velositesi > 0.75 ng/ml

Prostat biyopsisi relatif endikasyonları

1- Total PSA gri zonda olanlarda s/t PSA oranı $< \%20$

2- Pro-PSA/f PSA $> \% 1.8$

3- Başarısız olan RT sonrasında rekürrensın saptanması için

2.12.2.Transrektal Ultrasonografi

Ultrasonografi medikal tanıda ilk olarak 1942 yılında Karl Dussik tarafından beyin tümörlerinin lokalizasyonunu belirlemek amacıyla kullanılmıştır (142). Takahashi ve Ouchi

1963 yılında ilk kez prostatı ultrasonografik olarak abdominal yoldan görüntülemeye çalışmışlar fakat, A-mod olarak elde edilen görüntüler çok fazla kullanışlı olmamıştır (143). Bir yıl sonra aynı çalışmacılar prostatın tomografik görüntülerini rektal prob kullanarak başarı ile elde etmişlerdir (144). Watabe ve arkadaşları 1967 yılında klinik olarak kullanılabilir görüntü kalitesine sahip

transrektal ultrasonografiyi tanımlamışlardır (145) Prostatın anatomisini Dr. John McNeal tarafından daha iyi tanımlanması prostat biyopsi teknikleri üzerine önemli etki yapmıştır. McNeal prostatın anatomisini 3 glandüler (periferal, transizyonel ve santral) zon ve periüretal doku olarak tanımlamıştır. Periferik zon prostatın yaklaşık %75'ini oluşturur ve prostat kanseri genellikle bu zondan köken alır. Transizyonel zon volümü ise yaşla birlikte artar ve BPH buradan köken alır. Normal prostat dokusu ultrasonografide homojen, gri ekojenitede ve kapsül sınırları net olarak seçilir. Prostatın zonal anatomisi genellikle identifiye edilir. Ekojenik fibröz doku transizyonel zon ile periferal zonu ayırır. Transvers görüntülerinde prostat simetrik ve semilunar şekillidir. Periüretal doku hipoekoik ve santrale lokalize olarak görülebilir. Periferal zon dokusunun homojen ekosu mevcuttur. Longitudinal ve/veya sagittal kesitlerde prostat ile mesane boynu, seminal veziküller ve normal prostatik üretra arasındaki ilişki net olarak değerlendirilebilir. Üretra orta hatta, prostat gladlarının merkezinde curve yaparak mesaneye girer. Transvers planda horizontal olarak seminal veziküller ayrılmış, simetrik, prostata göre daha hipoekojen olarak görülürler

2.12.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi

İlk araştırmacılar TRUS'yi transperineal yolla prostat biyopsisi almak için kılavuz olarak kullanmışlardır (146). Lee ve arkadaşları tarafından popülerize edilen TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, PSA'sı yüksek olan ve/veya anormal PRM bulguları olan hastalarda prostat adenokasinomu tanısı koymak için primer modalite olmuştur (147). Transrektal yolun transperineal yola tercih edilmesinin sebebi, iğnenin giriş mesafesinin daha kısa olması ve pozisyonun daha iyi anlaşılmasından kaynaklanmaktadır. Transrektal yol daha hızlıdır, çünkü cilt geçilme derdi yoktur. Ancak transrektal yolda enfeksiyon riski daha fazladır, bu dezavantajda profilaktik antibiyoterapinin yaygın kullanılması ile aşılmıştır.

3 – GEREÇ VE YÖNTEMLER

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniğinde 2006-2013 yılları arasında anormal parmakla rektal muayene bulgusu ve serum PSA yüksekliği nedeniyle TRUS eşliğinde 12 kadın biopsi alınıp, Prostat Adenokarsinomu tanısı alan 50 yaşından

büyük 303 hasta çalışmaya dahil edildi. Prostatit nedeniyle antibiotik kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalar; serum PSA değerine göre 5 gruba ayrıldı. 1. Grup PSA değeri 10 ng/dlt den küçük olanlar, 2. Grup 10-20 ng/dlt arası, 3. Grup 20- 50 ng/dlt arası, 4. Grup 50-100 mg/dlt arası, 5. Grup ise 100 ng/dlt'den büyük olan hastalardan oluşmaktaydı.

Hastalar; Gleason Skoruna göre 3 gruba ayrıldı. 1. Grup Gleason Skoru 5 ten küçük olanlar, 2. Grup 5 ile 7 arasında olanlar, 3. grup 7 den büyük olan hastalardan oluşmaktaydı.

Hastalar kemik metastazı açısından 2 gruba ayrıldı. 1. Grup kemik metastazı olmayanlar, 2. Grup kemik metastazı olanlardan oluşmaktaydı.

Serum PSA ölçümleri, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında hastalardan alınan kandaki serumdan çalışıldı. Biyopsiden 3 gün önce Siprofloksasin 500 mg ile günde 2 kez olmak üzere profilaksi uygulandı. Profilaksiye işlemden 3 gün sonrasına kadar devam edildi. Antikoagulan alan hastalarda ilaçlar 1 hafta öncesinden kesildi.

İşlem öncesinde hastalara işlem ve oluşabilecek komplikasyonlar anlatıldı. Tüm hastalardan onam formu alındı. Biyopsi öncesinde hastalara bağırsak temizliği için lavman uygulandı. Hastalara lokal anestezi uygulanmadı. Biyopsi sol lateral dekübit diz-dirsek pozisyonunda, 18 Gauge 30 cm otomatik biyopsi iğnesi kullanılarak alındı. Tüm hastalara aynı protokol uygulandı ve hiçbir hastada intrvenöz sedasyon ve narkotik analjezik ihtiyacı olmadı

Tüm hastalardan biyopsi; 12 kadrant (6 sekstant + 6 lateral) olarak; sırasıyla sağ taban lateral, sağ taban orta, sağ orta lateral, sağ orta orta, sağ apex lateral, sağ apex orta, sol taban lateral, sol taban orta, sol orta lateral, sol orta orta, sol apex lateral, sol apex orta olacak şekilde alındı. Alınan parçalar önceden hazırlanmış içerisine %10 formol koyulmuş ve ayrı ayrı numaralandırılmış şişelere koyuldu.

Kemik Metastazı olup olmadığının değerlendirilmesi ; hastalara Tc99m metilen difosfat (MDP)sintigrafi kullanılarak yapıldı.MDP;Kemik kristalleri tarafından absorbe edilebilme özelliğine sahiptir. Patolojik lezyonlar varlığında radyoizotop lezyonlu alanda birikir.

Elde edilen veriler; hastaların yaşı, serum PSA değerleri, Gleson Skorları ve kemik metaztazı sonuçları bilgisayar ortamına aktarıldı. Aktarılan bu verilerin istatistiksel analizi 'SPSS for Window's 11.0' kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma şeklinde özetlendi. Parametrik testlerden t testi ve non parametrik testlerden ki kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

2006-2013 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğinde prostat adenokarsinom tanısı alan 303 hasta çalışmaya dahil edildi.

Gleason Skoru <5 olan 1. Gruptaki 51 hastanın 47 tanesinde kemik metastazı saptanmadı (%92,2). Sadece 4 hastada (%7,8) kemik metastazı tespit edildi. Kemik metastazı saptanan hastaların serum PSA ortalaması 17,2 mg/dlt tespit edildi.

Gleason Skoru 5 ile 7 arasında olan 194 hastanın 151 tanesinde (%77,8) kemik metastazı saptanmazken 43 tanesinde kemik metastazı saptandı (%22,2). Kemik metastazı saptanan hastaların serum PSA ortalaması 26,3mg/dlt tespit edildi.

Gleason Skoru 7 ve üzeri olan 3. Gruptaki toplam 58 hastanın 52 tanesinde kemik metastazı saptanırken (%89,7), 6 tanesinde kemik metastazı saptanmadı (%10.3). Kemik metastazı saptanan hastaların serum PSA ortalaması 51,2 mg/dlt tespit edildi.

Gleason Skoruna göre oluşturulan üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gleason Skoru arttıkça kemik metastazı oranı artmaktadır (p<0,05). (Tablo 1)

Tablo 1: Gleason Skoru ile kemik metastazı arasındaki ilişki

GLEASON GRUP	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP
Metastaz yok	47 %92,2	151 %77.8	6 %10.3
Metastaz var	4 %7.8	43 %22,2	52 %89,7

Serum PSA seviyelerine göre 5 Gruba ayrılan hastalarda ise; 1. Gruptaki toplam 129 hastanın 120 tanesinde kemik metastazı saptanmazken (%93), 9 tanesinde kemik metastazı saptandı (%7). 8 hastanın Gleason Skoru 7 den büyük, 1 hastanın Gleason Skoru 5-7 arasında tespit edildi.

2. Gruptaki toplam 68 hastanın 56 tanesinde (%82,4) kemik metastazı saptanmazken, 12 tanesinde (%17,4) kemik metastazı saptandı. 10 tanesinin Gleason Skoru 7 den büyük, 2 tanesinin Gleason Skoru 5-7 arasında tespit edildi.

3. Gruptaki toplam 36 hastanın 15'inde (%41,7) kemik metastazı saptanmazken, 21 tanesinde (%58,3) kemik metastazı saptandı. Kemik metastazı saptanan hastaların tamamının Gleason Skorunun 7 den büyük olduğu tespit edildi.

4. Gruptaki toplam 40 hastanın 13'ünde (%32,5) metastaz saptanmazken, 27 tanesinde kemik metastazı saptandı (%67,5). Kemik metastazı saptanan hastaların tamamının Gleason Skorunun 7 den büyük olduğu tespit edildi.

5. Gruptaki toplam toplam 30 hastanın tamamında kemik metastazı saptandı (%100). Kemik metastazı saptanan hastaların tamamının Gleason Skorunun 7 den büyük olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak serum PSA değerine göre oluşturulan 5 grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu. Serum PSA seviyesi arttıkça prostat kanserinde kemik metastazı oranı artmaktadır ($p < 0.05$).(Tablo 2)

Tablo 2: PSA Grupları Ve Metastaz Arasındaki İlişki

	PSA 1.GRUP	PSA 2. GRUP	PSA 3. GRUP	PSA 4. GRUP	PSA 5. GRUP
METASTAZ YOK	120 (%93)	56 (%82.4)	15 (%41.7)	13 (32.5)	0
METASTAZ VAR	9 (%7)	12 (%17.6)	21 (%58.3)	27 (%67.5)	30 (%100)

TARTIŞMA: Prostat kanseri (PCa) Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri yaş erkeklerde en sık görülen kanserdir ve 2012 yılında 242.000 yeni PCa olgusu ve bunların da 30.000'inde bu hastalığa bağlı ölüm beklenilmektedir (148). Son yıllarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının veya sigara tüketiminin azalmasına paralel olarak ölümlerin azalması sonucunda hastalar daha uzun süre yaşamakta ve yaşlı erkek oranı da giderek çoğalmakta, bunun sonucunda da daha çok PCa hastası ile karşılaşmaktadır.

PCa sıklıkla iliak lenf nodlarına, kemiğe, akciğerlere daha az sıklıkla mesaneye, karaciğere ve adrenele metastaz yapar. PCa'nın kan yoluyla yayılımı büyük oranda kemiğe olmaktadır. Aksiyel iskelet, vertebral kolon, kostalar ve kafatası yayılım için predominant alanlardır. İleri evre PCa'da sıkça görülen kemik metastazları ürologlar için tedavisinde önemli sorunların olduğu bir durumdur. Çünkü iskelet sistemi metastazları morbiditeye yol açarak hastanın hareketlerini kısıtlar.

Kemik metastazları sık görülen yayılım şeklidir. Kemik iliği tümör hücreleri için barındırdığı büyüme faktörlerinin zenginliği yönünden metastaz açısından iyi bir ortam yaratır. Ayrıca kemik iliği hücreleri tümör hücreleri için bazı kemotaktik maddeler salgılar ve tümör hücrelerinin rahatça yerleşerek çoğalmasını sağlayan bir ortam oluşturur (seed-soil teorisi) (149).

Kemik metastazları osteolitik veya osteoplastiktir. Genelde her 2 tip bir arada görülür. PCa'da her ne kadar kemik yıkılımı devam ediyorsa da yoğun olarak osteoplastik metastaz görülür. İnsanda görülen tüm solid tümörler ele alındığında kemiğe metastaz yapan tümörler arasında prostat kanserlerinin önemli bir yerde olduğu görülür. Metastatik kemik lezyonları iskelet sistemi bütünlüğünün bozulmasına, patolojik kemik kırıklarının oluşmasına, spinal kord basılarına ve şiddetli kemik ağrılarına yol açarak yaşam kalitesini bozar. İleri evre PCa'lı hastaların %80-90'ında kemik metastazları görülür. Kemikte metastaz görüldüğünde ortalama sağkalım 2-3 yıl arasında değişir (150-151).

Prostat Adenokarsinomunda kemik metastazlarının varlığı prognozunun belirlenmesinde önemlidir. Prostat kanserli hastalarda kemik metastazının oluşu ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Kemik metastazlarına bağlı gelişen kemik ilintili olaylar hastalarda önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır.

1980'li yıllarda PCa'lı hastalarda kemik yapının değerlendirilmesine yönelik kemik sintigrafisi gibi tetkiklerin kullanımına başlanılmış, daha sonra ise serumdaki kemik yıkım belirteçlerinin ölçümleri ile değerlendirmeler gündeme gelmiştir. Metastazları olan hastaların %49'unda 2 yıl içinde iskelet sistemi ilintili olayların olabileceği gözlemlenmiştir .(152) Teorik olarak iskelet sistemi olayları için risk altında olan hastaların ayıklaması tedavi algoritmasının düzenlenmesinde önemlidir. Kemik metastazlarının saptanmasında kullanılan en hassas yöntem kemik sintigrafisidir (153).

Kemik sintigrafisinin radyolojik tetkiklere göre avantajı kemiği ilgilendiren hastalıkların erken tanısında yüksek duyarlılığa sahip olması ve tüm iskelet sistemini kolayca ve hızlı bir şekilde görüntüleyebilmesidir (154). Kemik sintigrafisi iskelet metastazlarını göstermede radyografiden daha duyarlıdır. Çünkü metastazın radyografide saptanabilmesi için büyük oranda kemik mineral kaybı oluşmalıdır. İskelet sisteminin herhangi bir yerinde radyofarmasötik tutulumundaki artış, osteoblastik aktivite artışı ve/veya bölgesel kan akımı artışını işaret eder. Bu faktörlerdeki değişiklikler pozitif kemik sintigrafisi ile sonuçlanır. Kemik sintigrafisinin, metastazları göstermedeki duyarlılığı çok yüksek olmakla birlikte kırıklar, dejeneratif hastalıklar ve diğer bazı benign olaylar yanlış pozitif sonuçlara yol açabildiğinden sintigrafik değerlendirme PCa'lı olgularda %95 sensitiviteye sahiptir ancak spesifik değildir. Radyografi ile kemik lezyonları saptanmayan hastaların %23'ünde sintigrafi ile metastaz saptanmıştır (150).

Prostat kanseri tanısında PSA'nın kullanılmasıyla prostat kanseri evrelemesinde kemik sintigrafisinin rutin kullanımı sorgulanmaya başlanmıştır. Çünkü PSA düzeyi 4-10ng/dl arasında olan hastaların %66sında prostat kanseri organa sınırlıdır.(155-156). Ayrıca PSA değeri 10ng/dlden küçük vakalarda kemik sintigrafisinde metastaz saptama oranı %4 ile %8 arasındadır.(157)

EAU GUIDELİNE 2014 Baskısında yeni tanı konmuş prostat kanserli olgularda PSA< 10 ng/ml ve kemik semptomları yoksa kemik sintigrafisini önermemektedir .hatta kemik semptomları olmayan ve PSA değeri 10-20 ng/dlt arasında olan hastalarda bile kemik sintigrafisi önerilmemektedir.2014 EAU guideline kemik ağrısı olan hastalarda PSA değerinden bağımsız olarak kemik sintigrafisini önermektedir.(158)

1992 yılında MİLLER'in yaptığı araştırmaya göre PSA değeri 10 ng/dlden küçük hastalarda pozitif kemik sintigrafisi oranı % 8,7 dir.(159)

2014 yılında clinical nuclear medicine’de yayınlanan prospektif çok merkezli bir yayına göre (bu yayın yeni teşhis koyulmuş prostat kanserli 635 hastadan oluşmaktadır) kemik metastazı oranı %13.7 tespit edilmiştir.bu çalışmanın ilk prospektif yayın olması açısından önemlidir.(160)

Bizim çalışmamızda PSA değeri 10 ng/dlt’den küçük olan 1. Gruptaki hastaların kemik metastazı oranı %7,8 olarak bulunmuştur. Bu durum bize metastaz taramasında sadece PSA’nın göz önünde bulundurulmasının yeterli olmadığını göstermektedir. Metastaz taraması açısından sintigrafi yapılmasında PSA’nın cut-of değeri konusunda net bir fikir birliği yoktur.

Gleason skoru spesimende en yaygın görülen iki tümör paterninin toplamı ile elde edilir (gleason skoru 1-5). Gleason skoru 2-4, 5-6, 7, 8-10 olmak üzere dört prognostik gruba ayrılmıştır (161). Gleason skoru patolojik evreyi öngörmeye güçlü bir prognostik faktördür (162). Klinik evre, serum PSA değeri ve biyopsi gleason skoru kullanılarak patolojik evreyi öngörmek için kullanılan Partin tablosunda gleason skorunun önemi kanıtlanmıştır.(163-173) Gleason skoru prostat adenokarsinomunda önemli bir prognostik gösterge olup tedavi şeklini etkilemektedir. Gleason skoru uygulanacak tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve hastaya radikal cerrahinin şekli hakkında nörovasküler demetin korunabilirliği ve lenfadenektomi yapılıp yapılmayacağını karar vermede önemli bir faktördür (164-172). Son yıllardaki yapılan çalışmalarda kemik sintigrafisi kullanımı konusunda endikasyonlar daraltılmaya çalışılmaktadır. Ishizuka ve ark. 297 prostat kanserli olguda kemik sintigrafisinin PSA, gleason skoru ve klinik evre ile ilişkisini araştırmışlardır. Gleason Skoru 5’in altında olup PSA değeri 15 ng/ml altında olan olgularda kemik metastazı saptamamışlardır (165-175). Toplam gleason skoru 7’den küçük, PSA düzeyi 10 ng/ml’den az ve biyopside yaygın tümör bulgusu yoksa metastatik hastalık bulunma riski çok düşük olduğu için kemik sintigrafisi, abdominopelvik BT ve/veya MRG tetkiklerine gerek olmadığı düşünülmektedir (166-174). Buna karşın yapılan diğer bir çalışmada ise gleason skoru ve kemik metaztazı arasında korelasyon gözlenmemiştir (167-176). Gleason skoru > 7 ve PSA değeri > 10 olan hastalara kemik sintigrafisi önerilmektedir.(168-177)AUA kılavuzu 2009’da güncellenmiş ve PSA \geq 20 ng/ml, klinik evre T3a veya daha büyük, gleason skoru \geq 8 veya kemik ağrısı semptomlarından en az biri varlığında kemik sintigrafisi önerilmiştir.(169-178)

Ancak yinede kemik sintigrafisinin yapılmasını öngörmeye net bir PSA eşik değeri bulunmadığını düşünmekteyiz. Gleason skorunun PSA ile kombine edilmesiyle kemik

metastazlarına yönelik tetkiklerin yapılmasına karar verilmesinin daha uygun olacağını düşünüyörüz.

SONUÇ

Kemik sintigrafisi kemik metastazlarının araştırılmasında en önemli yöntemdir. Kemik sintigrafisi yapılmasına karar vermede PSA'nın net bir cut-of değeri yoktur. Prostat kanserli olgularda sadece PSA değeri göz önüne alınarak sintigrafi gerekliliğine karar vermek hatalı sonuçlar doğurabilir. Bizim çalışmamızda PSA değeri 10-20 ng/mlt arasında olan hastaların %22,2 sinde kemik metastazı tespit edilmiştir. Bu nedenle prostat kanserli olgularda kemik metastazlarını tarama amacıyla sintigrafi yapılıp yapılmayacağına gleason skoru ve PSA seviyesi birlikte değerlendirilerek karar verilmesi gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- JEMAL A, SİEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, SMİGAL C, THUN MJ: Cancer statistics,2006. CA Cancer J Clin. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
- 2- WİNGO PA, TONG T, BOLDEN S: Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin. 1995 Jan-Feb;45(1):8-30. Erratum in: CA Cancer J Clin 1995 Mar-Apr;45(2):127-8.
- 3- Üroonkoloji: Editör Çetin Dinçel,Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri Bornova İzmir Syf62
- 4- ASTRALDÍ A: Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutaneous Rev1937;41-42
- 5- HODGE KK, MCNEAL JE, STAMEY TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate.J Urol. 1989 Jul;142(1):66-70.
- 6- Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles. 9th, Mosby, St Louis 2004, syf 1361-1411
- 7- Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C: Differentian expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate.Prostate:1991; 18(4):303-314

- 8- Prins GS, Birch L, Grene GL: Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology*. 1991 Dec;129(6):3187-99.
- 9- ABRAHAMSSON PA, FALKMER S, FALT K, GRIMELIUS L: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". *Pathol Res Pract*. 1989 Sep;185(3):373-80.
- 10- SHAPIRO E: Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990 Aug;17(3):487-493
- 11- PERICHERY NARAYAN: *Benign Prostatic Hyperplasia*. Churchill Livingstone 2001
- 12- MC NEAL JE: Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968 Mar;49(3):347-357
- 13- PROSTATE CANCER: Roger S Kirby, Timothy J Christmas, Michael K Braver. Mosby Second Edition 2001
- 14- HSING AW, TSAO L, DEVESA SS: International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2000 Jan 1;85(1):60-67
- 15- POTOSKY AL, KESSLER L, GRIDLEY G, BROWN CC, HORM JW: Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst*. 1990 Oct 17;82(20):1624-1628.
- 16- POTOLSKY AL, MILLER BA, ALBERTSEN PC, KRAMER BS: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA*. 1995 Feb 15;273(7):548-552.
- 17- YATANI R, CHIGUSA I, AKAZAKI K, SYEMMERMANN GN, WELSH RA, CORREA P: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982 Jun 15;29(6):611-6.
- 18- PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, RAYMOND L, YOUNG J: Editors *Cancer incidence in five continents*. Vol 7 Lyon France; International Agency for research on cancer 1997
- 19- FIDANER C, ESER SY, PARKIN DM: INCIDENCE IN IZMIR IN 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37(1):83-92.
- 20- GRAYHACK JT, KOZLOWSKI JM: *Benign Prostatic Hyperplasia*. Adults and Pediatric Urology. Ed. Gillenwater JY, Grayhacker JT, Howards SS, Duckett JW, St Louis, Mosby Year Book, 1991, 1211-1276
- 21- COONER WH, MOSLEY BR, RUTHERFORD CL JR, BERAD JH VE ARK. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*. 1990 Jun;143(6):1146-52; discussion 1152-4.

- 22- STAMEY TA, MCNEAL JE, FREIHA FS, REDWINE E: Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol*. 1988 Jun;139(6):1235-41.
- 23- HARA M, KOYANAGI Y, INOUE T, FUKUYAMA T: Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *VII Nihon Hoigaku Zasshi*. 1971 Jul;25(4):322-
- 24- WANG MC, VALENZUELA LA, MURPHY GP, CHU TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979 Sep;17(2):159-63.
- 25- PAPSIDERO LD, WANG MC, VALENZUELA LA, MURPHY GP, CHU TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*. 1980 Jul;40(7):2428-32
- 26- ARMITAGE TG, COOPER EH, NEWLING DW VE ARK: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol*. 1988 Dec;62(6):584-9.
- 27- LEINONEN J, ZHANG WM, STENMAN UH: Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):1099-103.
- 28- LILJA H, ABRAHAMSSON PA: Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate*. 1988;12(1):29-38.
- 29- CLEMENTS J, MUKHTAR A: Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jun;78(6):1536-9.
- 30- YU H, DIAMANDIS EP, SUTHERLAND DJ: Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem*. 1994 Apr;27(2):75-9.
- 31- YU H, DIAMANDIS EP: Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem*. 1995 Jan;41(1):54-8.
- 32- LEVESQUE MA, YU H, D'COSTA M, DIAMANDIS EP: Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995, 9: 123-125
- 33- YU H, DAMANDIS EP: Measurement of prostate specific antigen level in the serum of females and postatectomized males with ultrasensitive immunassay technique. *J urol* 1995;153: 1004-1008
- 34- LILJA H, CHIRTENSSON A, DAHLAN U VE ARK: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991 Sep;37(9):1618-25.

- 35- ZHOU AM, TEWARI PC, BLUESTEIN BI VE ARK: Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem*. 1993 Dec;39(12):2483-91.
- 36- ZHANG WM, FINNE P, LEINONEN J VE ARK: Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):267-72
- 37- STEPHAN C, JUNG K, DIAMANDIS EP: Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology*. 2002 Jan;59(1):2-8
- 38- WILLIAMS PB, EASTHAM JA, CULKIN DJ VE ARK: Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol*. 1997 Nov;158(5):1867-9.
- 39- PRUTHI RS: The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int*. 2000 Oct;86(6):652-8
- 40- 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, 295 A
- 41- 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 Aug;80(2):281-5.
- 42- MCGEE RS, HERR JC: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod*. 1988 Sep;39(2):499-510
- 43- COHEN P, GRAVES HC, PEEHL DM VE ARK: Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Oct;75(4):1046-53.
- 44- KILLIAN CS, CORRAL DA, KAWINSKI E, CONSTANTINE RI: Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993 Apr 30;192(2):940-7.
- 45- IWAMURA M, HELLMAN J, COCKETT AT VE ARK: Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology*. 1996 Aug;48(2):317-2548
- 46- FORTIER AH, NELSON BJ, GRELLA DK VE ARK: Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1635-40

- 47- IRANI J, LEVILLAIN P, GOUJON JM VE ARK: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol*. 1997 Apr;157(4):1301-3.
- 48- STENMAN UH, ALFTHAN H AND THE SCANDINAVIAN STUDY GROUP: Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum. *J Urol* , 1996, part 2, abstract 1547, 698A
- 49- GORMLEY GJ, NG J, COOK T VE ARK: Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology*. 1994 Jan;43(1):53-8; discussion 58-9.
- 50- TCHETGEN MB, SONG JT, STRAWDERMAN M VE ARK: Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 1996 Apr;47(4):511-6.
- 51- BENSON MC, WHANG IS, PANTCK A VE ARK: Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992 Mar;147(3 Pt 2):815-6.
- 52- PARTIN AW, KATTAN MW, SUBONG EN VE ARK: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1445-51.
- 53- VON ESCHENBACH A, HO R, MURPHY GP VE ARK: American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer*. 1997 Nov 1;80(9):1805-7
- 54- POUND CR, PARTIN AW, EBSTEIN JL, WALSH PC: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24(2):395-406.
- 55- 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 specificity with free PSA measurements. *JAMA*. 1997 May 14;277(18):1452-5.
- 56- NEULANDER EZ, SOLOWAY MS: Failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003 Jan;61(1):30-6.

57- CATALONA WJ, SMÍTH DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1837-42.
49

58- KATTAN MW, WHEELER TM, SCARDINO PT: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol. 1999 May;17(5):1499-507

59- ZAGARS GK, POLLACK A: The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostatespecific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. Cancer. 1993 Aug 1;72(3):832-42

60- FICHTNER J: The management of prostate cancer in patients with rising prostate-specific antigen level. BJU Int. 2000; 6: 181-190

61- BONILLA JRC, MC CONNEL JD: Patterns of prostate growth observed in placebo treated patients in PLESS trial over four years J Urol. 1995; 159 (Sup 5): 301

62- OESTERLING JE: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. Can J Urol. 1995 Mar;2(Supp1):23-9.

63- OESTERLING JE: Age-specific reference ranges for serum PSA. N Engl J Med. 1996 Aug 1;335(5):345-6

64- OESTERLING JE, KUMAMOTO Y, TSUKAMOTO Y: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. Br J Urol. 1995 Mar;75(3):347-53.

65- CATALONA WJ, HUDSON MA, SCARDINO PT VE ARK: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2037-42.

66- PARTIN AW, CRILEY SR, SUBONG EN VE ARK: Standard versus age-specific prostate specific

antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. J

Urol. 1996 Apr;155(4):1336-9.

67- BORER JG, SHERMAN J, SOLOMON MC VE ARK: Age specific prostate specific antigen reference

ranges: population specific. J Urol. 1998 Feb;159(2):444-8

68- CARTER HB, MORRELL CH, PEARSON JD VE ARK: Estimation of prostatic growth using serial

prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer Res. 1992 Jun

50

15;52(12):3323-8.

69- CARTER HB, PEARSON JD, METTER EJ VE ARK: Longitudinal evaluation of prostate-specific

antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-

70- NADLER RB, HUMPREY PA, SMITH DS VE ARK: Effect of inflammation and benign prostatic

hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol. 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13

71- EASTHAM JA, RIEDEL E, SCARDINO PT VE ARK: Variation of serum prostate-specific antigen

levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA. 2003 May 28;289(20):2695-700

72- D'AMICO AV, CHEN MH, ROEHL KA, CATALONA WJ: Preoperative PSA velocity and the risk of

death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med. 2004 Jul 8;351(2):125-35.

73- STAMEY TA, YANG N, HAY AR VE ARK: Prostate-specific antigen as a serum marker for

adenocarcinoma of the prostate. N Eng J Med. 1987;317(15):909-916

74- CATALONA WJ, BEISER JA, SMITH DS: Serum free prostate specific antigen and prostate specific

antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. J

Urol. 1997 Dec;158(6):2162-2167

75- DJAVAN B, ZLOTTA A, REMZÌ M VE ARK: Optimal predictors of prostate cancer on repeat

prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. J Urol. 2000 Apr;163(4):1144-8; discussion 1148-9.

76- DJAVAN B, ZLOTTA A, BYTTEBIÈR G VE ARK: Prostate specific antigen density of the transition

zone for early detection of prostate cancer. J Urol. 1998 Aug;160(2):411-8; discussion 418-9.

77- BJORK T, LJUNGBERG B, PIIRONEN T VE ARK: Rapid exponential elimination of freeprostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1- antichymotrypsin from serum. Urology. 1998 Jan;51(1):57-62.

78- DÌ SANTOSTEFANO RL, LAVELLE JP: The economic impact of prostate cancer screening and treatment. N C Med J. 2006 Mar-Apr;67(2):158-60

79- PRESTIGIACOMO AF, LILJA H, PETTERSON K VE ARK: A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. J Urol. 1996 Aug;156(2 Pt 1):350-4.

80- HAESE A, DWORSCHACK RT, PARTIN AW: Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. J Urol.

2002 Aug;168(2):504-8.

81- NIXON RG, MEYER GE, BLASE AB VE ARK: Comparison of 3 investigational assays for the free form of prostate specific antigen. J Urol. 1998 Aug;160(2):420-5.

82- STENMAN UH, LEINONEN J, ALFTHAN H VE ARK: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res. 1991 Jan

1;51(1):222-6.

83- OKIHARA K, FRITSCHÉ HA, AYALA A VE ARK: Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml. J Urol. 2001 Jun;165(6 Pt 1):1930-6

- 84- CHAN DW, KELLEY CA, PARTIN AW :Analytical and clinical performance characteristics ofHybritech's Tandem-R free PSA assay during a large multicenter clinical trial to determine the clinical utility of percentage of free prostate-specific antigen. *Clin Chem*. 1999 Oct;45(10):1863-5. No abstract available.
- 85- SOKOLL LJ, BRUZEK DJ, COX VE ARK: Is complexed PSA alone clinically useful. *Urol*, part 2, 159;234, abstract 895, 1998
- 86- MEYER GE, BRAWER MK, LETRAN JL VE ARK: The effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol*. 1998 Nov;160(5):1718-21.
- 87- CATALONA WJ, RAMOS CG, CARVALHAL GF, YAN Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000; 55:791-795
- 88- BABAÏAN RJ, JOHNSTON DA, NACCARATO W, AYALA A, BHADKAMKAR VA, FRÏTSCHÉ HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001; 165:757-76052
- 89- THOMPSON IM, PAULER DK, GOODMAN PJ ET AL. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239- 2246
- 90- THOMPSON IM, ANKERST DP, CHÏ C ET AL. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70.
- 91- GÏLBERT SM, CAVALLO CB, KAHANE H, LOWE FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/ mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005; 65: 549-553
- 92- STANFORD, J. L. & E. A. OSTRANDER: Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23, 19-23 (2001)
- 93- CARTER BS, BOVA GS, BEATY TH VE ARK: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993 Sep;150(3):797-802
- 94- SMÏTH JR, FREÏJE D, CARPTEN JD VE ARK: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science*. 1996 Nov 22;274(5291):1371-4.
- 95- THÏESSEN EU :Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer*. 1974 Oct;34(4):1102-7.

- 96- BROWN JA, ALCARAZ A, TAKAHASHI S VE ARK: Chromosomal aneusomies detected by fluorescent in situ hybridization analysis in clinically localized prostate carcinoma. *J Urol*. 1994 Oct;152(4):1157-62
- 97- NOBLE, R. L. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977 37, 1929–1933
- 98- BANGMA CH, KRANSE R, BLIJENBERG BG VE ARK: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, agespecific reference ranges, and PSA density. *Urology*. 1995 Dec;46(6):779-84.
- 99- ZHAO, X. Y. & D. FELDMAN: The role of vitamin D in prostate cancer. *Steroids* 2001 66, 293-300
- 100-HILL P., EL. Wynder, L. Garbaczewski ve ark: Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979 39, 5101-5105
- 101- ANN W. HSING, ANAND P. CHOKKALINGAM: Prostate cancer epidemiology *Frontiers in Bioscience* 2006: 11, 1388-1413,53
- 102- CLINTON SK, GIOVANNUCCI E. Diet, nutrition, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 1998;18:413–40
- 103- CHAN JM, STAMPFER MJ, GIOVANNUCCI EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Semin Cancer Biol* 1998;8:263–73
- 104-GRAHAM S, HAUGHEY B, MARSHALL J VE ARK: Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst*. 1983 Apr;70(4):687-92.
- 105- REICHMAN ME, HAYES RB, ZIEGLER RG VE ARK: Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res*. 1990 Apr 15;50(8):2311-5.
- 106- BERNAL-DELGADO, E., J. LATOUR-PEREZ, F. PRADAS-ARNAL & L. I. GOMEZ-LOPEZ: The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature *Fertil Steril* 1998 70, 191-200.
- 107- DENNIS, L. K., D. V. DAWSON & M. I. RESNICK: Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002 5, 193-203

108- CHOKKALINGAM, A. P., O. NYREN, J. E. JOHANSSON, G. GRIDLEY, J. K. MCLAUGHLIN, H.

O. ADAMI & A. W. HSING: Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden. *Cancer* 2003 98, 1727-1734.

109- HAYES, R. B., L. M. POTTERN, H. STRICKLER, C. RABKIN, V. POPE, G. M. SWANSON, R. S.

GREENBERG, J. B. SCHOENBERG, J. LIFF, A. G. SCHWARTZ, R. N. HOOVER & J. F. FRAUMENI, JR.: Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000 82, 718-725

110- ADAMI, H. O., H. KUPER, S. O. ANDERSSON, R. BERGSTROM & J. DILLNER: Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003: 12, 872-875

111- ROSENBLATT, K. A., J. J. CARTER, L. M. IWASAKI, D. A. GALLOWAY & J. L. Stanford: Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 12, 763-768

112- CRUM, N. F., C. R. SPENCER & C. L. AMLING: Prostate carcinoma among men with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 2004 101, 294-299

113- EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN JI VE ARK: World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon : IARC

Press, 2004

114- MOSTOFI FK, SESTERHENN IA, DAVIS CJ JR.: A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3 Suppl):906-32. Review

115- EPSTEIN JI, ALLSBROOK WC JR, AMIN MB VE ARK: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42. Review. No abstract available.

116- GLEASON DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective.

Hum Pathol. 1992 Mar;23(3):273-9. Review.

117- KUNZ GM, EPSTEIN JI: Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? *Hum Pathol*. 2003 Sep;34(9):911-4.

- 118-RUBIN MA,BISMARK TA,CURTIS SN VE ARK: Prostate needle biopsy reporting: how are the surgical members of the Society of Urologic Oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? *Am J Surg Pathol.* 2004 Jul;28(7):946-52.
- 119- EPSTEIN JI: Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol.* 2000 Apr;24(4):477-8. Review. No abstract available.
- 120-HUMPEREY P. The prostate gland. In: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ ve ark: *Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Chtopathology.* 4 ed.: Churchill Livingstone; 1791-830, 2006
- 121- EPSTEIN JI: How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Hum Pathol.* 1999 Dec;30(12):1401-2. No abstract available.
- 122- KRONZ JD, SHAIK AA, EPSTEIN JI: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol.* 2001 Apr;32(4):389-95.
- 123- SCHLENSINGER C, BOSTWICK DG, ICZKOWSKI KA: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1201-7. Erratum in: *Am J Surg Pathol.* 2005 Nov;29(11):1548.
- 124- ALLEN EA, KAHANE H, EPSTEIN JI: Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology.* 1998 Nov;52(5):803-7.
- 125-MCDOWELL PR, FOX WM, EPSTEIN JI: Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? *Hum Pathol.* 1994 May;25(5):493-7.
- 126- YOUNG RH, SRIGLEY JR, AMIN MB VE ARK: Atlas of tumor pathology: Carcinoma of the prostate gland. 3 ed. Washington DC: Armed Forces Institute of pathology, 2000:69-94
- 127-GAUDIN PB, EPSTEIN JL: Adenosis of the prostate. Histologic features in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol.* 1995 Jul;19(7):737-47.
- 128- EPSTEIN JI, GRIGNON DJ, HUMPHREY PA VE ARK: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1995 Aug;19(8):873-86.
- 129-BOSTWICK DG, AMIN MB, DUNDORE P VE ARK: Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol.* 1993 Mar;24(3):298-310.
- 130- REYES AO, SWANSON PE, CARBONE JM VE ARK: Unusual histologic types of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1997 Oct;21(10):1215-22.

- 131- GAUDIN PB *ET AL.* (1997) Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 49: 558–563
- 132- PACELLI A AND BOSTWICK DG (1997) Clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. *Urology* 50: 355–359
- 133- BOSTWICK DG *ET AL.* (1995) The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 154: 1791–1794
- 134- O'DOWD GJ *ET AL.* (2000) Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 55: 553–559
- 135- CHENG L *ET AL.* (2004) Prostatic intraepithelial neoplasia: an update. *Clin Prostate Cancer* 3: 26–30
- 136-DAVIDSON D, BOSTWICK DG, QIAN J VE ARK Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol.* 1995 Oct;154(4):1295-9
- 137- EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN JI :Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. IARCC Press ;2004
- 138- ROSCIGNO M *ET AL.* (2004) Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 63: 1105–1110
- 139- EPSTEIN JI, Young XJ: Prostate Biopsy Interpretation. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 33-63, 2002
- 56
- 140- WALLACE DM, CHISOLM GD, HENRY WD: TNM classification for urological tumors (UICC) 1974. *Br J Urol* 47;1, 1975.
- 141- FLEMMING ID, COOPER JS, HEMSON DH (ed) American Joint Committee on cancer Staging Manual 5th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1997: 219
- 142- DUŠÍK K. Über die Möglichkeit hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden [The use of high frequency ultrasound as a diagnostic tool]. *Z GesNeurol*

Psychiatr 1942;174:153 [in German]

143-TAKAHASHI H, OUCHI T. The ultrasonic diagnosis in the field of biology. In: Japanese medicine and

ultrasonics: the first report, Vol 7. 1963.

144-TAKAHASHI H, OUCHI T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. In: Proceedings of the Fourth Meeting of the Japanese Society of Ultrasonics in Medicine 1964;2:35

145- WATANABE H, KATO H, KATO T, ET AL. Diagnostic application of ultrasonography to the prostate. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1968;59:273–9.

146- HOLM HH, GAMMELGAARD J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. J Urol 1981;125:385–7.

147- LEE F, LITTRUP P, TORP-PEDERSEN S, ET AL. Transrectal US of prostate cancer with use of transrectal guidance and an automatic biopsy system [abstract]. Radiology 1987;165:215.

148-Using psa to eliminate unnecessary diagnostic tests: M. D. JOSEPH, E.OESTERLING. urology 1995 volume 46 issue 3, pages 26-33

149.Remzi M, Waldert M, Djavan B, Prostate cancer in the ageing male .Review. J Mens Health Gend 1(1):47-54,2004

150.American cancer society .cancer facts and figures 2012. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>

151.Melia J, Moss S, John L, and contributors in the participating laboratories. Rate of prostate specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients : a cross –sectional study . Br J Urol 94 ; 51-56,2004

152.Rietbergen JB ,Hoedemaeker RF ,Kruger AE , Kirkels WJ , Schröder FH .The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis : Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study . J Urol .1999 Apr ; 161(4):1192-8

153. Partin AW , Yoo J, Carter HB , Pearson JD , Chan DW , Epstein JI ,Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol.1993 jul;150(1):110-4

154.Rifkin MD , Zerhouni EA , Gatsonis CA , Quint LE , Pauster DM , Epstein JI , Hamper U , Walsh PC , McNeil BJ . Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. N England J Med.1990 sep 6 ;323 (10):621-6

155.Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al.:EAU guidelines on prostate cancer .Eur Urol ,48:546-551,2005

156. Hricak H and Tohenty RF: Neoplasms of Prostate Gland; in Pollack HM. Clinical Urography, WB Saunders, vol.2, p.1381-1403, 1990
157. Haukaas S, Roervik J, Halvorsen OJ, et al: When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer? Br J Urol 79:770-76, 1997
158. Schulam PG, Kawashima A, Sandler C, et al.. Urinary Tract Imaging Basic Principles. Campbell's Urology, WB Saunders, vol.1 th, p.122-166, 2002
159. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2012. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>
160. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. Urol Clin N Am. 2004; 31: 331-352
161. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev. 2001; 27: 165-176.
162. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Nucl Med 2008; 33: 97-101.
163. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Hum Pathol. 1992 Mar; 23(3):273-9
164. Epstein JI. Update on the Gleason grading system. Ann Pathol. 2011 Nov; 31(5 suppl): s20-6. Epub 2011 Sep 28
165. Bruger G, Heyns CF, Allen FJ: Influence of local tumor stage and grade on reliability of serum prostate specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. Eur Urol. 35:223-7, 1999
166. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of literature. J Urol 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2122-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770>
167. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br J Urol 1992 Sep; 70(3):295-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920>

168. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, et al. Prospective multicenter study of bone scintigraphy in consecutive patients with newly diagnosed prostate cancer. Clin Nucl Med 2014 Jan;39(1):26-31.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217537>
169. Patel AA , Chen MH, Renshaw AA et al:PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy gleason skore 7 with tertiary grade 5 .JAMA.2007;298:1533
170. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostat cancer staging nomograms(partin tables) for the new millennium.Urology 2001 dec,58(6):843-8
171. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? J Urol. 2002 Jun;167(6):2440-42.
172. Ishukuza O, Tanabe T, Nakayama T, Kawakami M. Prostate specific antigen ,gleason score, clinical stage for predicting the need for radionuclid bone scan for prostate cancer patients for japan. Int Urol.2005 august ;12(8).728-32
173. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid H-P, Wolf JM, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Guidelines, 2006.
175. Rusu D, Rusu V, Ștefănescu C, Rusu M, Răileanu I, Stătescu AM. [A comparation between the total PSA, the Gleason score and the bone scintiscan results for diferent age groups]. Rev Med Chir
176. Ritenour C W, Abbott JT, Goodman M, Alazraki N, Mars-hall FF, Issa MM. Te utilization of Gleason grade as the primary criterion for ordering nuclear bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. ScientificWorldJournal. 2009 Oct 2;9:1040-5.
177. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. J Urol. 2009 Nov;182(5):2232-41.

178. Ritenour C W, Abbott JT, Goodman M, Alazraki N, Mars-hall FF, Issa MM. Te utilization of Gleason grade as the primary criterion for ordering nuclear bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. ScientificWorldJour-nal. 2009 Oct 2;9:1040-5.