

Necmettin Erbakan Üniversitesi  
Meram Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı

**PROSTAT SPESİFİK ANTİGENİ 4-10 NG/DL ARASINDAKİ  
HASTALARDA TRANSREKTAL ULTRASON BİYOPSİSİ  
SONRASI PATOLOJİK PARAMETRELER İLE LABARATUAR  
PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yunus Emre GÖGER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr Mehmet KILINÇ**

**Tez No:  
2013 KONYA**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER.....	3
ÖZET.....	5
GİRİŞ ve AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	9
A) PROSTAT.....	9
1) Prostat Anatomisi.....	9
B) Prostat Kanseri.....	18
1) Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	18
2) Patoloji.....	23
3) Prostat Spesifik Antijen ve Deriverleri.....	30
4) Prstat Kanserinde Tanı ve Evreleme.....	34
5) Transrektal ultrasonografi.....	38
GEREÇ ve YÖNTEM.....	45
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	70

### **Kısaltmalar:**

PSA: Prostat Spesifik Antijen  
PRM: Parmakla Rektal Muayene  
PKa: Prostat Karsinomu  
BPH: Benign Prostat Hiperplazisi  
PIN: Prostatik \_ntraepitelyal Neoplazi  
TRUSG: Transrektal Ultrasonografi  
ROC: Receiver Operating Characteristic  
RT: Radyoterapi  
GS: Gleason Skor  
RP: Radikal Prostatektomi  
BT: Bilgisayarlı Tomografi  
MRI: Magnetik Rezonans  
ng/dl: nanogram/ desilitre  
cm: Santimetre  
tPSA: Total PSA  
sPSA: Serbest PSA  
TZPASD: Transizyonel zon Prostat Dansitesi  
PSAD: Prostat Dansitesi  
ASAP: Atipik asiner küçük hücreli proliferasyon  
%sPSA: serbest PSA yüzdesi  
PNİ: Perinöral invazyon  
cPSA: kompleks prostat spesifik antijen

## TEŞEKKÜRLER

İhtisas sürem boyunca benden bilgi-birikimlerini esirgemeyen ve eğitimimde büyük katkıda bulunan sayın tez hocam ve Anabilimdalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet KILINÇ'a , sayın hocam Prof. Dr. Kadir YILMAZ'a, sayın hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK'e, sayın hocam Prof. Dr. Giray KARALEZLİ'e , sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ARSLAN'a, sayın hocam Prof. Dr. Recai GÜRBÜZ'e , sayın hocam Prof. Dr. Ünal SERT'e minnettar olduğumu söyler ,teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık sürem boyunca desteklerini her zaman hissettiğim, bana hocalıktan öte ağabeylik yapan hocalarım sayın Doç. Dr. Selçuk GÜVEN'e ve sayın Yrd.Doç. Dr. M. Mesut PİŞKİN'e teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ismini saymadığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan annem ve babama teşekkür ederim.

Ve en önemlisi:

Bu zor mesleği birlikte icra ettim, desteğini ve sevgisini bir an bile benden esirgemeyen eşim Dr. Esra GÖGER'a ve biricik kızım İrem Neva GÖGER'e teşekkür ederim.

Dr.Yunus Emre GÖGER

## ÖZET:

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde, erkeklerde en sık görülen kanserdir (1,2). Tanı yöntemlerinin artmasıyla, daha fazla hasta erken evrede tanı almaktadır. Prostat kanserinin biyolojik heterojenitesi, her hastaya özgü tedavi planı yapmayı gerekli kılmaktadır.

Yüksek PSA (Prostat Spesifik Antijen)'lı hastaların %80'i 4-10 ngr/dl arasındadır(12). Bu hastalara yapılan biyopsilerde 2/3'ünde patoloji sonucu benign karakterde gelmektedir. Bu durum, araştırmacıları, PSA dışında biyobelirteç kullanımına sevk etmiştir. Burada devreye sPSA(serbest PSA), %sPSA (serbest PSA yüzdesi), Prostat Hacmi, PSAD(prostat dansitesi) , PSA velositesi, TZPSAD (Transiztonel zon prostat dansitesi) gibi PSA parametreleri devreye girmiştir. Bu parametreler, prognostik parametreler arasında gösterilmiştir. Bu sayede hem gereksiz biyopsi sayısı, hem de biyopsiye bağlı komplikasyonlar azalmıştır. Patolojik prognostik faktörler arasına gleason skorunun yanı sıra, tümör yüzdesi, kanserli kadran sayısı gibi parametreler de girmiştir. Çalışmamızda 2006 - 2012 yılları arası, kliniğimizde TRUS biyopsi yapılan PSA değeri 4-10 ng/dl arasında değişen 263 hastanın patoloji bulgularını retrospektif olarak incelendi. Hastaların PSA, sPSA, %sPSA , Prostat Hacmi, PSAD, gleason skoru, perinöral invazyon(PNİ) pozitifliği, tümörlü kadran sayısı, biyopsideki tümör yüzdesi değerleri araştırıldı.Prostat kanseri gelen hastalar;PSA değeri 4-6 ng/dl, 6-8 ng/dl, 8-10 ng/dl olmak üzere 3 gruba ayrıldı.Gruplar arasında gleason skoru, PSAD, %sPSA PNİ +'liği, kadran yüzdesi arasında istatistiksel fark izlenmedi.Prostat kanserli hastalar Gleason skoruna göre gruplara ayrıldı.Bu gruplarda da PSAD, %sPSA, kadran yüzdesi arasında istatistiksel fark izlenmedi.Fakat gleason skoru yükselmesi ile PSAD yükselmesi arasında bir ilişki saptadık. PNİ + 'liği ile gleason skoru arasında istatistiksel olarak bir ilişki mevcuttu. Özetle; prostat biyopsisi sonrası elde edilen patolojik parametreler ile biyokimyasal testler arasındaki korelasyonu değerlendirme amaçlandık.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, PSA, PSAD, %sPSA, Prostat Biyopsisi

**Abstract:**

In developed countries, prostate cancer is the most common cancer in men (1,2). By the increase in diagnostic methods, more patients are diagnosed at an early stage. Biological heterogeneity of prostate cancer requires specific treatment plan to each patient.

80% of patients with high PSA (prostate specific antigen) levels are among 4-10 ng/dl (12). Biopsies in the 2/3 of these patients are benign pathology. In this situation, researchers have referred to the use of biomarkers other than PSA. PSA parameters such as PSAD, sPSA (free PSA), %fPSA (percentage of free PSA), PSAD (prostate density), TZPSAD (transizyonel zone prostate density), PSA velocity, has been engaged into period. These parameters are shown as prognostic markers. In this way the number of unnecessary biopsies and biopsy complications decreased. As well as gleason score, Pathological prognostic factors, such as; tumor percentage, the number of cancer core has been activated. In our study, a number of 263 patients, which PSA values were between 4-10 ng/dl by the TRUS biopsy at the years 2006 – 2012 are retrospectively reviewed by the pathology findings. Patients with PSA, fPSA, fPSA%, PSAD, Gleason score, perineural invasion (PNI) positivity, tumor core number and percentage values of tumor biopsy investigated. The patients of prostat cancer were divided into three groups as; PSA 4-6 ng / dl, 6-8 ng / dl, 8-10 ng / dl. Among these groups, there was no statistical difference at the gleason score, PSAD, %fPSA, PNI + positivity, and percentages of tumor core. Divided into groups according to the Gleason score and in these groups, there were no statistical difference at PSAD, fPSA%, and the percentage of tumour core. However, we found the correlation between PSAD rise with the rise of Gleason Score. Statistically significant relationship exists between PNI + and Gleason Score. In summary, the correlation between the pathologic parameters and biochemical tests after biopsy is investigated.

Key words: prostate cancer, PSA, PSAD, %fPSA, Prostate Biopsy

## GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri gelişmiş ülkelerde, erkeklerde en sık görülen kanserdir (1,2). Tanı yöntemlerinin artmasıyla, daha fazla hasta erken evrede tanı almaktadır. Prostat kanserinin biyolojik heterojenitesi, her hastaya özgü tedavi planı yapmayı gerekli kılmaktadır. Bu ihtiyaç, tümörün pek çok hastada yavaş ilerleyen bir seyir göstermesi, ileri yaş hasta grubunda görülmesi, tedavi alternatiflerini karşılaştıran iyi planlanmış, randomize, yeterli izlem süresi ve hasta sayısı olan çalışmaların bulunmaması ve hastanın komorbiditesi, yaşı, yaşam kalitesi ile ilgili beklentiler gibi birçok yan faktörün seçilecek tedavi yönteminde ve elde edilecek sonuçta etkili olmasından doğmaktadır.

Çok sık rastlanılan bir kanser olmasına karşın, kanser oluşumuna ve progresyona yol açan mekanizmalar henüz tam aydınlatılmamıştır (2,3). Tanıdan sonra üroonkologlar prostat kanserinin evresini ve olası senaryoları planlamak arzusundadırlar. Bunun esas nedeni, prostata sınırlı hastalığı öngörebilmektir. Çünkü bugün için potansiyel olarak “kür” sağlanabilecek prostat kanserleri sadece organa sınırlı kanserlerdir (3).

Bununla beraber “latent” veya “klinik önemli olmayan” kanserleri öngörebilmek de, karar aşamasında önemlidir (4). Bir başka deyişle, prostat kanserinde agresif kanserleri öngörebilecek parametreleri bulabilmek tedavi seçimi ve takipte önem kazanmaktadır (2,3).

Son 20 yılda yeni tanı koyulan prostat kanseri olgusu sayısındaki büyük artış, prostata özgü antijen (PSA) testinin çok yaygınlaşmasına ve iğne biyopsisi sayısındaki artışa bağlıdır. 1986-1991 yılları arasında

65 yaşın üzerindeki erkeklerde prostat iğne biyopsisi sayısı, 100.000’de

685’ten 2.600’e çıkmıştır (5). Bütün bu gelişmelere paralel olarak prostat görüntüleme ve biyopsi tekniklerinde de gelişmeler dikkati çekmektedir. 1963 yılında Takahashi transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ilk kez prostata görüntülemiştir (6). TRUS’un prostat zonal anatomisini görüntülemeadaki üstünlüğü sonucunda TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, prostat kanserinin histolojik tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (7,8). Nitekim TRUS eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsisi prostat kanseri tanısında 1989 yılında ilk kez Lee ve arkadaşları tarafından bildirildiğinden beri altın standarttır (9).Biyopsi sonucunda sadece kanser tanısı koyulmayıp aynı zamanda tedavi planı ve progresyon hesapları da yapılmaktadır.

Prostat kanserinde hangi tedavi uygulanırsa uygulansın, hem hastalar, hem de üroonkologlar için tedavi sonuçlarıyla ilgili bazı belirsizlikler vardır. Bu belirsizlikler kanser

tedavisi ve tedavi sonucu oluşabilecek ciddi yan etkileri içerir (10). Prognoz hakkında bilgi sahibi olmak, prostat kanseri tedavi alternatifleri arasında seçim yapmak ve daha sonraki dönemdeki riskleri belirlemek açısından önemlidir.

Günümüzde patolojik evreyi belirlemede en önemli göstergeler; PSA, klinik evre ve histolojik derece olarak kabul edilmektedir (10). Bu göstergeler patolojik evrenin yanı sıra progresyonu göstermede de en önemli öngörü araçlarıdır (11).

Yüksek PSA'lı hastaların %80'i 4-10 ngr/dl arasındadır. (12). Bu hastalara yapılan biyopsilerde 2/3'ünde patoloji sonucu benign karakterde gelmektedir. PSA dışında biyobelirteç kullanımı araştırmacıları sevk etmiştir. Burada devreye PSAD, %sPSA, PSA velositesi, TZPSAD gibi PSA parametreleri devreye girmiştir. Bu parametreler, prognostik parametreler arasında gösterilmiştir. Bu sayede hem gereksiz biyopsi sayısı, hemde biyopsiye bağlı komplikasyonlar azalmıştır. Patolojik prognostik faktörler arasında gleason skorunun yanı sıra, tümör yüzdesi, kanserli kadran sayısı gibi parametrelerde devreye girmiştir. Buna bağlı olarak biyopsi ve radikal prostatektomi spesmenlerindeki patolojik parametreler de önemli prognoz kriterleri olarak göze çarpmaktadır. Patolojik parametreler arasında Gleason skoru, PNI (+), biyopsi materyalindeki tümör yüzdesi, tümörlü kadran sayısı ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon ilişkisi hakkında henüz net bir bilgi yoktur. Yapılan çalışmalarda %sPSA, PSAD gibi parametrelerle gleason skoru, radikal prostatektomi sonrasında biyokimyasal nüks ile ilişkisi olabileceğini belirtilmiştir.

Biz bu çalışmamızda 2006 - 2012 yılları arası, kliniğimizde TRUS biyopsi yapılan PSA değeri 4-10 ng/dl arasında değişen 263 hastanın iğne biyopsi patoloji bulgularını retrospektif olarak inceledik. Hastaların PSA(prostat spesifik antijen), sPSA(serbest PSA), %sPSA (serbest PSA yüzdesi), Prostat Hacmi, PSAD(prostat dansitesi), gleason skoru, perinöral invazyon pozitifliği, tümörlü kadran sayısı, biyopsideki tümör yüzdesi değerlerini araştırdık. Prostat kanserinin evresi ile bu parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık. İğne biyopsisindeki patolojik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.



## GENEL BİLGİLER

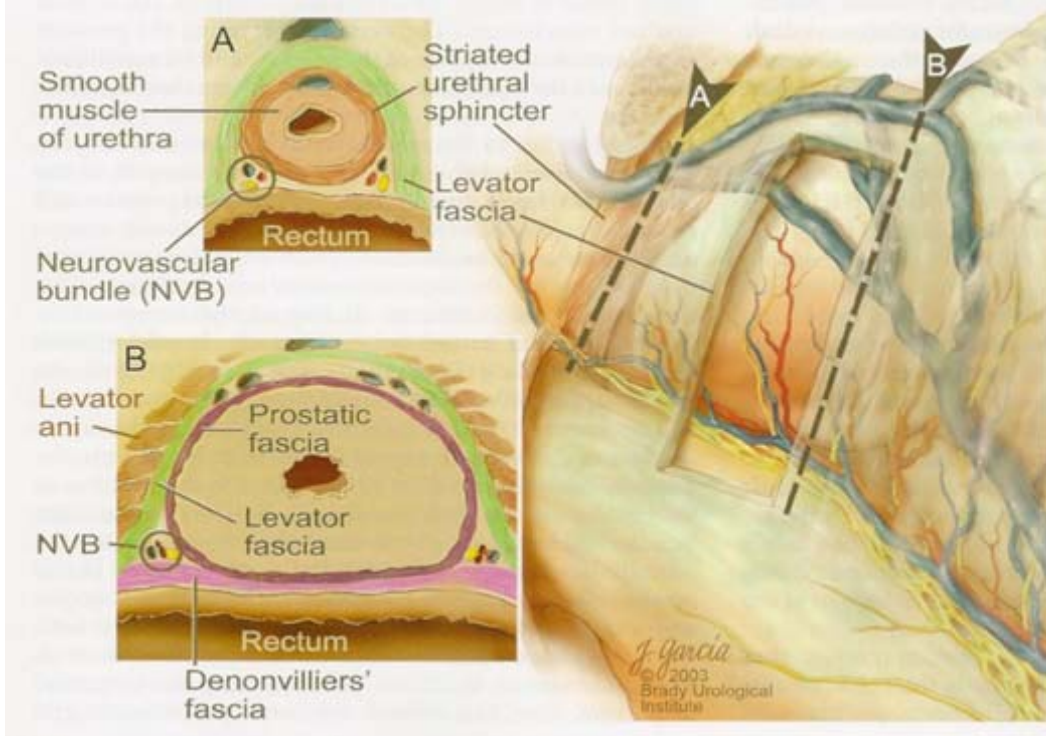
### A- PROSTAT

#### A.1.Prostat Anatomisi

Mesanenin hemen altına yerleşmiş, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Erişkinlerde kranio - kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön -arka çapı yaklaşık 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 sfinkter ile devam eder.

Facies posterior: Transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. 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 mikroskobik 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-adenomyomunun rezeksiyonu (Transüretral rezeksiyonprostat; TUR-P ) ya da enükleasyonunda (Açık prostatektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denmiştir.



Şekil -1 prostatın anatomik komşulukları

### A.1.a.Prostatın arterleri:

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 transisyonel zonu beslemek için üretraya paralel olarak kaudale dönerler. Bu nedenle bu arterler BPH' taki adenomun temel arterleridir. Bu bezler rezeke 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 (13,14,15,16) .

### A.1.b. Prostatın venleri:

Bütün prostat venleri v.iliaca interna ve vesical venlere drene olur. Prostattan çıkan venler bezin alt ve yan taraflarında plexus prostaticusu oluştururlar. Bu plexusa prostat cerrahisi sırasında çok dikkat edilmelidir. Venöz ağların hasar görmesi çok ciddi kanamalara

yol açabilir. Kapsül etrafında oluşan bu venöz plexusa gelen en önemli dal v.dorsalis penis profundadır. Bu ven, penisin derin fasyası olan Buck fasyasının altında olmak üzere penisi terk ederek ürogenital diyaframı deler. Bu arada 3 büyük dala sahiptir (13,14,15,16). Bunlar;

*Superficial dal:* Prostat ve mesane boynunun üzerinde olmak üzere orta hatta seyrederek. Retropubik operasyonlarda kolaylıkla görülebilir. Mesane pelvik yan duvarlarına birleştirici dallar verir.

*Sağ ve Sol lateral plexuslar:* Mesane boynuna doğru arkaya dışa giden plexuslar daha sonra obturator ve vesical plexuslarla birleşirler. Bunlara ilave olarak prostat bezinin ön tarafında bezin apexi çok yoğun vasküler bir dorsal venöz plexus ile çevrelenmiştir. Buna Santorini Dorsal Venöz Plexusu denir.

Prostatın etrafındaki venöz plexus ile eksternal vertebral venöz plexus (ektradural venöz plexus) arasında bağlantılar bulunmaktadır. Eksternal vertebral plexus ise daha içerde bulunan internal vertebral plexus (Batson Plexusu) ile bağlantılıdır. Batson plexusu vertebra korpusundan gelen v.basivertebralislerin drene olduğu plexus olup, yukarıda ve aşağıda olmak üzere tüm vertebral kanal boyunca medulla spinalisi sarar. Yukarıda dura sinüslerinden marginal sinus ile bağlantılı olduğu için bu plexus abdomen ve pelvisdeki patolojilerin hematojenik yolla beyine geçmesine neden olan yapıdır. Tüm bu bağlantılarda kapakçık bulunmamaktadır. Özellikle öksürme, aksırma, ıkınma ve geyirme gibi karın içi basıncı artıran durumlarda, prostatın venöz akımı tersine dönerek eksternal vertebral plexusa gider. Böylece Prostat kanseri sırasında prostat bezinin bir kısım kanı kalbe gitmeden direkt olarak vertebra korpuslarına ve beyine gider. Bu bağlantılarla prostat kanserinin, uzak kemik metastazı olarak da adlandırılan vertebralara, kafa kemiklerine ve beyine neden metastaz yaptığı açıklanabilmektedir

#### **A.1.c. Prostatın Lenfatik Drenajı**

Esas olarak internal iliak lenf düğümleri olmak üzere, sakral ve obturator lenf düğümlerine drene olur. Bezin arka yüzünden çıkan bir lenf damarı, mesanenin lenf damarlarına katılarak eksternal iliak lenf düğümlerine de drene olur. Yine ön yüzden ayrılan bir lenf damarı da üretranın membranöz bölümünün damarlarıyla birlikte internal iliak lenf düğümlerine drene olur (13,14,15,16).

#### **A.1.d. İnnervasyon**

Pelvik organların otonomik sinirler tarafından innervasyonu adrenerjik, kolinerjik, ve nonadrenerjik-nonkolinerjik peptiderjik sinir lifleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Pelvik (parasempatik) ve hipogastrik (sempatik) sinirlerden oluşan pelvik ganglion dalları prostatı

inerve eder (oa38\*17). Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanır ve sekresyonu uyarır. Sempatik lifler kapsül ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonunu sağlar. Prostatik inervasyon ejakülasyon ve işemenin kontrolünü idare eder (18). Prostat intramural ganglialar gibi tek tek ayrımı zor olan birçok siniri içeren zengin bir sinir dağılımına sahiptir.

*Sempatik lifler;* spinal kordun son 3 torasik (T10-12) ve ilk 2 lomber (L1-2) segmentlerin gri cevherlerinin lateral sütunlarından oluşur, lomber sempatik paravertebral zincirden geçer ve süperior hipogastrik pleksus ve sempatik trunkusun pelvik uzantıları aracılığıyla pelvik pleksusa ulaşır. Süperior hipogastrik pleksus; çöliak pleksus ve iki hipogastrik sinire ayrılan ilk 4 lomber splanik sinir tarafından oluşturulur (17,19,20). Prostat diğer kromafin organlardan 5-6 kat daha fazla sempatik sinir dağılımına sahiptir (21).

*Parasempatik lifler;* S2-4 sakral spinal sinirlerin intermediolateral sütunlarından köken alır. Pelvik splanik sinir olarak ortaya çıkarlar, hipogastrik sinirle ve sacral sempatik gangliondan gelen dallarla pelvik (inferior hipogastrik) pleksusu oluşturmak için birleşirler (19,22).

Pelvik pleksus; kaudal kısmı, prostata innerve eder ve kavernoza sinirleri oluşturur (23). Seminal veziküllerin uçlarından geçtikten sonra, bu sinirler lateral endopelvik fasyada Denonvillier fasyasıyla birleşme yerine yakın uzanırlar (24). Prostatın posterolateral sınırında rektum önünde ve prostatik kapsül damarların lateralinde seyrederek (25,26). Bu yapı nörovasküler demet (NVB) olarak adlandırılır. Prostatik cerrahi sırasında, özellikle saat 5 ve 7 lokalizasyonunda olmak üzere apekte bu sinirler yaralanmaya açıktır (27,28). Bu demetten çıkan bazı sinir lifleri prostat kapsülünü perforasyon ettikten sonra sonlanırlar (22). Pelvik pleksusun anterior dallarından gelen diğer lifler mesane boynunun ön yüzü ile birleşmek için prostatın lateral yüzeyinden geçerler (22).

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoza sinirler aracılığıyla. Sinirler kapsül 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. Alfa adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır, benign prostat hipertrofi erkeklerde idrar akım oranlarını düzeltir. Prostattan kalkan afferent nöronlar pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşır. Pelvik pleksuslar içine lokal anestezi 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.

### **A.1.e Seminal vezikül:**

İki adet, lobüllü, membranöz kesecikten ibarettir. Mesane fundusu ile rektum arasında yerleşmiştir. Her bir vezikül yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 1,2 cm kalınlığındadır. Şekli piramide benzer ve tabanı geriye, yukarı ve laterale uzanır. Üst uçları üreter giriş yerindedir. Bu uçlar birbirinden uzaktır. Alt uçları birbirine yaklaşır ve prostat tabanına kadar uzanırlar. İç kenarı boyunca duktus deferens bulunur. Her seminal vezikül kıvrılmış tek bir tüpten ibarettir. Alt ucu dar bir duktus halini alır ve duktus deferens ile birleşerek duktus ejakulatoryusu yapar. Ejekulator kanallar prostat tabanından orta ve lateral lobların arasında öne ve aşağıya doğru dokunun içinde seyreden yaklaşık 2 cm uzunluğunda bir çift kanaldır. Prostatik utrikulun yan kenarlarına açılırlar.

### **A.2.a 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) (6aö\*29).

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

#### **a-) Epitelyal Hücreler:**

4 temel hücre grubu bulunmaktadır.

**1-) Sekretuar Hücreler:** Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Ultrastrüktürel olarak 4 tipi vardır;

(a) immatür inaktif hücre,

(b) matür aktif hücre,

(c) matür inaktif hücre veya istirahat hücresi,

(d) dejenere hücre.

Sekretuar hücreler granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Sekretuar hücreler farklı olarak,

keratin ve vimentin ortak boyanması gösterirler. Keratin 8 ve 18 e karşı pozitif antikor yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir (30).

Prostatik sekresyon nötral mukosubstantlardan oluşur. Prostat adenokarsinomlarında sekresyon nötral ve asidik olmak üzere miktardır (29).

**2-) Bazal Hücreler:** Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Bunlar sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 (30), keratin 34KE12, CK8.12, 312 C8-1 ve güçlü olarak da antikeratin antibody 903 ile boyanır. Fokal olarak androjen reseptörleri ile güçlü boyandıkları gösterilmiştir (29). Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir(31). Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz, değişici ve müsinöz epitele dönüşme yetenekleri vardır.

**3-) Değişici Epitel:** Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

**4-)Nöroendokrin Hücreler:** Normalde prostat bezlerinde az sayıdadırlar. Bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler (29,32).

#### **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.

#### **A.2.b.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, vezikoüretal 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 sinustankaynaklanır (33).

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 (33). 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  $\alpha$  redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona (DHT) bağımlıdır. DHT, ürogenital sinusun pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Gebeliğin 4. ayında prostat iyice farklılaşır (33,34).

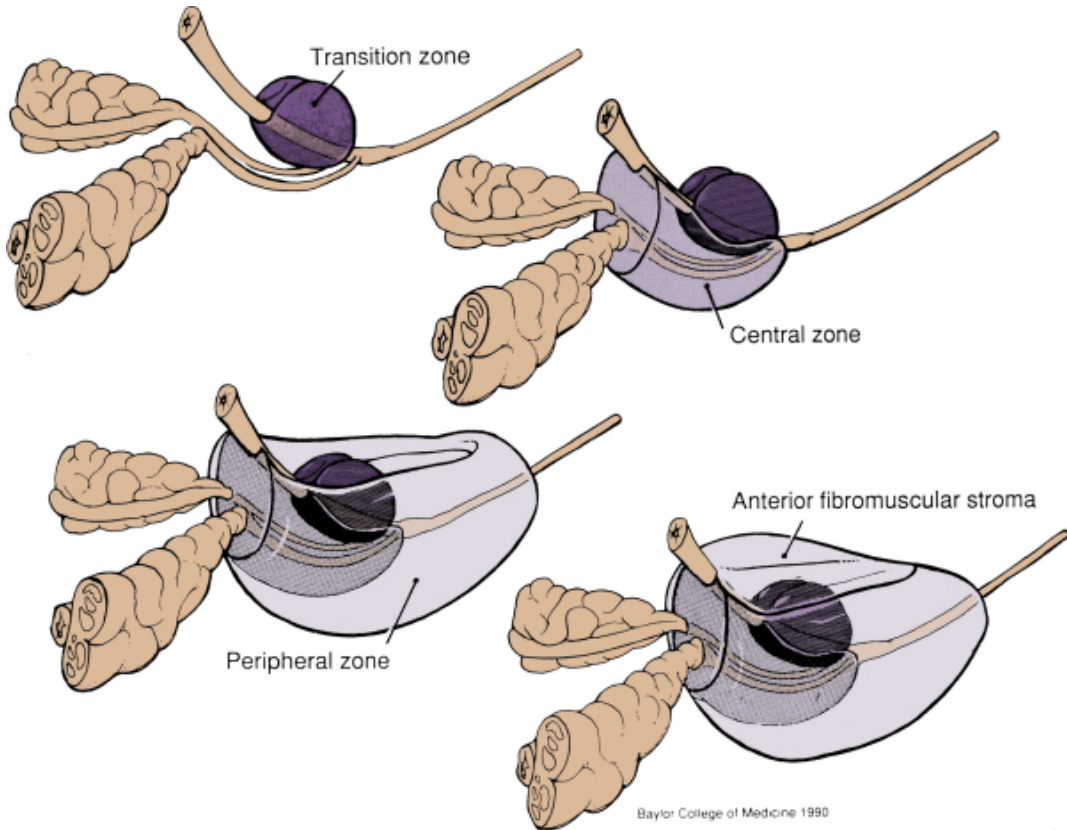
### **A.2.c.Zonal Anatomi**

Prostat bezini oluşturan glandüler doku 3 farklı alt zonda incelenebilir. Bunlardan periferik zon dokunun %70'ini, santral zon %25'ini ve transizyonel (periüretal) zon ise %5'ini oluşturur. Nonglandüler doku (fibromusküler stroma) periferik zonlar arasındaki aralıkları doldurur. Santral zon prostatik üretranın arkasında olmak üzere ductus ejaculatoriusu çevreler ve verumontanumun apexinde koni şeklini alır. Transizyonel zon, santral zonun apexinde ve

ductus ejaculatoriusun hemen proksimalinde prostatik üretranın distal kısmının etrafında bulunur. Bu kısmın kanalları preprostatik sfinkterin hemen aşağısında ve periferal zonun kanallarının hemen yukarısında olmak üzere prostatik üretraya girer. Periferal zon, ön kısım hariç olmak üzere santral transizyonel zonu ve prostatik üretrayı çevreler. Ön kısım ise fibromuskuler stroma ile doludur. Bu dokuda prostatik üretranın etrafında, mukus salgılayan basit bezler yer alır. Bu basit bezler kadın üretrasındaki bezlerle aynı özelliktedir (34,35).

Prostat bezinin zonal anatomisi özellikle klinik olarak çok önemlidir, çünkü birçok karsinoma periferal zon kaynaklıdır. Halbuki BPH (benign prostat hipertrofisi) transizyonel zondan gelişir. Ductus ejaculatoriusu çevreleyen santral zon nadiren hastalıklardan etkilenir(34,35).

Zonal anatomi bazı radyolojik görüntüleme metodlarında da önemli olup bu zonlar birbirinden ayırte diledilebilir. Transrektal ultrasonografide (TRUS), santral ve periferal zonlar genellikle uniform bir yapıda görünürler ve düşük seviyeli ekojeniteye sahiptirler. Oysa prostatik üretra daha az ekojeniteye sahip bir dokuyla çevrelenir. Bu doku preprostatik sfinkter, periüretral bez dokusu ve transizyonel zondur. Ductus ejaculatoriusları görmek için bezin sagital taraması yapılmalıdır. Vesicula seminalisler ise hipoekojen yada anekojen özelliktedir (34,35), (Şekil2).





Şekil 2: prostat zonal anatomi

Magnetik rezonansda T2 ağırlıklı görüntülerde de zonal anatomi incelenebilir. Normal periferik zon yüksek yoğunlukta iken, santral ve transizyonel zon nispeten daha az yoğunluktadır. Verumontanum, santral zonun ortasında daha fazla yoğunlukta olduğu için rahatlıkla görüntülenebilir.

Yaşın ilerlemesiyle normal olarak zonların ilişkileri değişebilir. Santral zon atrofiye olurken, transizyonel zon büyür ve sonradan BPH oluşturabilir. Bu durumda sıklıkla hipertrofiye olmuş transizyonel zonun kenarlarında, periferik zonun sıkıştırılması sonucunda düşük sinyalli bir bant oluşur (34,35).

#### **A.2.d Prostatın Fasyaları**

*Prostatik Fasya (Prostat Kapsülü):* Bez, dış taraftan, pelvik fasyadan köken alan ince ve sağlam fibröz bir kapsülle sarılmıştır. Bu kılıf öne ve yana doğru direkt olarak devam etmektedir. Dorsal venin major dalları bu kapsülle birlikte ilerlerler. Sinir ayrılması sırasında bu kılıf yerinde bırakılmalıdır. Fibröz kapsül ön tarafta puboprostatik ligamentlerle devam ederek pubise tutunur. Aşağıda ise m. Sphincter urethra externus, m.transversus perinei profundus ve perinenin derin fasyalarıyla devam eder. Arka kısımda kılıfın kökeni farklı olup tamamen avaskülerdir. Beze sıkıca yapışmış olan fibröz kılıf, bezin içine fibromusküler bölmeler göndererek, bezi daha küçük bölümlere ayırır (36,34,35,37).

*Levator Fasya (Fasya Subserosa):* Prostat kapsülünün dışında, pelvik fasyanın organlar üzerindeki devamı olup, oldukça gevşek bir tabakadır. Bu tabaka pelvik kaslara komşudur. Prostat bezi apexinin distalinde levator fasya, m.sphincter urethra externusun üzerini çevreler. Prostat bezini besleyen kan damarları ve otonom sinirler levator fasya ile prostatik fasya arasında ilerledikleri için burada disseksiyon esnasında çok dikkatli olunmalıdır (36,34,35,37).

*Retrovesical Fasya (Denonvillier Fasyası):* Oldukça hassas bir bağ doku tabakası olup, rectum ön duvarı ile prostat bezi arasındaki çok dar ve klinik olarak çok önemli bir aralıkta yer alır (36,34,35,38,39).

#### **A.2.e.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 dölleniş 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.

## **B-PROSTAT KANSERİ**

### **B.1-Prostat Kanseri Etyolojisi**

Prostat kanseri özellikle gelişmiş ülkelerde görülen en sık kanserlerden biridir. Yeni tarama yöntemlerinin kullanıma girmesi ile beraber son 10 yılda hastalığın insidansında yükselme olmuştur. Prostat kanseri Avrupa'da en sık görülen solid kanserdir. Ayrıca kansere bağlı ölümlerin de en sık ikinci nedenidir. Ülkemizde prostat kanseri insidansı giderek artmakta olup erkeklerde en sık rastlanan 2. kanserdir.

Yaş ilerledikçe görülme oranı artmaktadır. İnsidansı 70-74 yaşları arasında en yüksek olmakla birlikte yeni tanı konulmuş olguların %85'i 65 yaş üzerindedir. 50 yaş altında nadiren görülmektedir (0,1%). Prostat kanseri biyolojik davranışı çok farklı olup, pek çoğu yavaş ilerleyen sessiz kanserlerdir. Değişik ülkelerdeki otopsi bulgularına göre latent prostat kanseri oranı çok yüksektir. Başka nedenlerle ölen 50 yaş üstü erkeklerin %30-50'sine yakınında histolojik prostat kanseri tespit edilmiştir.

Amerika'da yaşam boyu prostat kanserine yakalanma riski %15,6 olarak belirlenmiştir. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, genetik faktörler, çevresel faktörler prostat kanserini yakından etkilemektedir.

PSA'nın rutin kullanıma girmesi ile birlikte tanı anında klinik ve patolojik evrede lokalize prostat kanserinin sıklığı artarken, lokal ileri ve metastatik prostat kanseri sıklığı azalmaktadır. Tanı anındaki klinik evrede gelişen bu değişiklikler 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarında belirgin artış sağlamıştır.

Günümüze kadar PCa hakkında birçok araştırma yapılmış, birçok öngörüde bulunulmuş olmasına rağmen, henüz net bir etyolojik faktör ana sebep olarak ortaya konmamıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda bazı ipuçlarına ulaşılmıştır. 2003 yılında yapılan bir çalışmada(53), epitelyum hücre hasarından sonra inflamatuvar yanıtın oluşması sonucu çoğu olguda prostat kanserinin başladığı ileri sürülmüştür. Bir çok genetik değişiklikler ve işlemler süreç boyunca farklı noktaları etkiler: normal hücreler atrofik hücreler Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) lokal kanser metastatik



kanser. Hormonlar ve özellikle androjenler ve büyüme faktörleri kanser gelişimini kolaylaştırır. Çevresel oksidanlar genetik hasara neden olabilir. Günümüzde prostat kanseriyle sonuçlanan hücre değişikliğinin karmaşık doğası daha anlaşılır hale gelmiştir ve bu hastalık üzerine çok önemli etkileri ortaya koyan biyolojik ve epidemiyolojik bilgi birikimi her geçen gün biraz daha artmaktadır.

### **B.1. a.Heredite**

Prostat kanseri Avrupa ve ABD’de 50 yaş üstü erkeler arasında en sık görülen kanserdir ve her yıl için Avrupa da 225000ve ABD’de 240000 yeni vakadan sorumludur(40). Ailede prostat kanseri öyküsü olması, hastalığın gelişmesi için en büyük risk faktörü olarak kabul edilir ve genetik yatkınlık, tüm yaygın kansrlerarasında olası en güçlü risktir(41,42). Yapılan bir çalışmada prostat kanseri prevalans taramasında aile öyküsü prevalansı %6,8 bulunmuş ve aile öyküsü pozitif grupta kanser saptanma oranı %7,7 iken, sporadik grupta %4,7 olduğu bildirilmiştir(43). Son 50 yılda pozitif aile öyküsüne sahip erkeklerde prostat kanseri gelişme riski aile öyküsü olmayanlara göre %1,3-1,8 kat daha faladır(42,43,44-46). Ailesel hikayesi pozitif olanlarda proatat kanseri sporadik gruba göre daha kötü prognozlu olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda fark izlenmemiştir(47,48,49-52).

### **B.1.b.Coğrafi ve ırksal farklılıklar:**

PCa riski yaşla artmaktadır. 40 yaşın altındaki erkeklerde nadiren saptanır ve yaşın ilerlemesi ile insidansı giderek artarak, 8. dekatta en üst düzeye ulaşır(54). 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 (55). Elli yaşını aşmış erkeklerin %30’unda, 80 yaşını geçmiş erkeklerin %70’inde klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri bulunmaktadır.

Klinik olarak belirgin olan PCa’nın insidansında ırklar arasında fark vardır. ABD’de en sık tanısı konan kanser prostat kanseridir ve kansere bağlı ölümlerde 2. Sırada yer almaktadır. (55,56). Prostat kanserinin insidansı 1995’den beri yıllık yaklaşık %1.7 artış gösterirken, mortalite oranı her yıl için %4 oranında azalmaktadır.

Afrika kökenli Amerikalılarda prostat kanseri 272/100000 ile oranı en yüksek insidansa sahiptir. Beyaz ırkta bu oran 169/100000’dir(57). Asya ülkelerinde Japonya da bu oran 4/100000 ile en düşük insidansa sahiptir(58).

Ülkemizde prostat kanseri en sık görülen 5. Kanserdir. 1995-1996 yılları arasında insidansı 9,1/100000’dir(59). İskandinav ülkelerinde prostat knaseri diğer Avrupa bölgelerine göre yüksek insidans ve mortaliteye sahiptir. Mortalite oranı Norveç için 24/100000, ispanya için 13/100000, ABD için 31/100000’dir. (60,61)

## **B.1.c.Hormonal, Davranışsal ve Yaşam Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri**

### **B.1.c.1.Hormonal Etkiler**

Prostatın kendisi bir endokrin gland olmamakla beraber, embriyolojik gelişimi dahil hayatın her döneminde hormona hassastır. Huggins ve Hodges 1941 yılında metastatik prostat kanserli hastalarda orşiektomi ve östrojen tatbikinin kanseri ve metastazları geriletmesi hatta geçici olarak yok etmesini göstermesinden beri, prostat kanseri ile androjen-östrojenlerin ilişkisi bilinmektedir. Dolaşımdaki androjenler normal prostat gelişiminde etkin oldukları gibi, BPH ve prostat kanserinde de etkilidir. Karsinogenezisteki rolleri tam olarak bilinmemekle beraber, hücre büyüme ve bölünmesinde etkili oldukları düşünülür. Serum testosteron düzeyinin düşüklüğü bazı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak belirtilmektedir.

Testosteron 5 alfa redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona dönüşür. 5 alfa redüktaz enzim eksikliği olan psödohermafroditlerde prostat kanseri rastlanmaz.

Hepatik sirozda dolaşımdaki östrojenler artarken, testosteron seviyesi düşmektedir. Her iki değişiklikte siroz hastalarında prostat kanseri yakalanması riskini azaltır. Sonuç olarak; prostat kanseri uzun süre alan kronik ve kompleks karinogenezis olaylarının etkileşimi ile oluşmaktadır.

### **B.1.c.2.Diyet Faktörleri**

Ekolojik çalışmalarda diyetsel yağ alımı ile PCa insidansı arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (62). Tipik olarak yüksek yağ içerikli diet ile beslenme; androjenlerin ve östrojenlerin salınımını ve biyoyarlanımını artırır, bu durumda yüksek prostat kanseri riski ile ilişkidir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda omega-3 den zengin balık ve balık yağı ağırlıklı beslenmenin azalmış PCa ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (63). Domateste bulunan likopenin yüksek miktarda alınmasının PCa riskini %21 azalttığı bulunmuştur (64,65).

### **B.1.c.3.Vitaminler**

Hayvan çalışmalarında retinoid süplemantasyonun deneysel olarak indüklenmiş prostat kanserinde azalmaya sebep olduğu bulunmuştur. Ancak literatürde Vitamin A ve prostat kanseri ilişkisi gösteren farklı çalışmalar vardır. Graham (66) vitamin A tüketimi ile 70 yaş üzerindeki erkeklerde prostat kanseri gelişimi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur ancak bu durum daha genç erkeklerde gösterilememiştir. Reichmahn (67) ise prospektif bir çalışmada düşük serum Vit A düzeyinin yaştan bağımsız olarak PCa riskini artırdığını ortaya koymuştur. 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 (65).

Yüksek kalsiyum düzeyi de artmış prostat kanser riskiyle ilişkilidir. Antioksidan bir mineral olan selenyum ve bir diğer antioksidan E vitamini ile yürütülen SELECT çalışmasının 5.5 yıllık sonuçları 2009 yılında yayınlandı ve bu ajanları kullanmanın prostat kanserini önlemediği bildirildi.

#### **B.1.c.4.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 (63).

#### **B.1.c.5.Vazektomi**

Vazektomi antisperm antikor seviyelerinde yükselme, semende hormon konsantrasyonunda ve prostat sekresyonunda azalmaya yol açar (68). 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 (69).

#### **B.1.c.6.BPH**

BPH ile postat kanser arasındaki ilişki net değildir. Prostat kanserinin periferik zondan, BPH'nın transisyonel ve periüretral 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 (70).

#### **B.1.c.7.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 (71). Diğer taraftan chlamidia trachomatis antikor pozitif kişiler için prostat kanser riskinin azalmış olduğu bulundu(75). Viral enfeksiyonlardan human

papillomavirus-16, -18, ve -33 ve HIV ile enfekte olanlarda artmış PCa riski mevcuttur (72,73,74). Etyolojinin tam olarak bilinmemesine rağmen artan riskin enfeksiyöz ajanların prostatta kronik inflamasyon yaptığı ve bunun da prostat kanserine neden olduğu düşünülmektedir. Prostatit ile prostat kanserinin artmış riskini ortaya koyan çalışmaların yanında(76,77,78), prostat kanser riskini arttırmadığını bildiren çalışmalara vardır.( 78,79).

#### **B.1.c.8.Sigara**

Sigara ile fatal prostat kanseri arasında ilişki olduğu daha önce gösterilmiştir (80) . Sigara özellikle detoksifiye edici genlerde (GSTM1) meydana gelen delesyon, DNA hasarı (81) , CpG hipermetilasyon (82) ile birlikteliğinde prostat kanserinin artmış riskinden söz etmek mümkündür. Özellikle çay içme alışkanlığı olanlara göre çaysız içenlerde bu riskin daha fazla arttığı belirtilmiştir(83). Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini araştıran bir çalışmada, genotipleri (p53cd72, CYP1A1 ve GSTM1) taşıyan ve sigara içen bir grup ile içmeyen grup arasında anlamlı derecede prostat kanseri riski artmıştır.(84)

Polikistik aromataz hidrokarbonlar gibi sigara karsinojenlerini metabolize ve detoksifiye eden genlerle fonksiyonel polimorfizmin esas ve modifiye edilmiş etkileriyle birlikte, sigaranın prostat kanserini oluşturup oluşturmadığının araştıran bir çalışmada, sigaranın bir etkisi görülmemiştir. Fakat GSTM1 null genotipli ve an az 20yıl/paket sigara içicilerde prostat kanseri riski 2 kat artmıştır(85,86). Bugün için sigaranın prostat kanserini riskini arttırmasının etki mekanizmasının sorunlu genlerle sinerji yada karsinojenik etkileri tam olarak bilinmemektedir.

#### **B.1.c.8.Alkol**

Epidemiyolojik çalışmalarda alkol ile prostat kanseri arasında bir ilişki olmadığını ileri sürmektedirler(87). Alkol tipi, tüketim miktarı, ve süresi ile prostat kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiş, hatta agresif prostat kanser insidansını ve mortalitesine azaltığı savını öne sürmektedirler( 88,89).

#### **B.1.c.9.Obezite**

DeneySEL veriler, diyetdeki yağ alımının prostat kanserinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(90). Prostat kanseri mortalite ve saldırganlığının vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olduğunu göstermiştir( 91,92). ‘health professionals Followup Study’ nin prospektif çalışmasında artmış VKİ’ye sahip erkeklerin daha az prostat kanseri tanısı aldıkları ve bunların sadece 60 yaşından genç, yada aile hikayesi olanlar olduğunu bildirmiştir(93). Enerji alımının(94), obezitenin (95), sedanter yaşamın (96) prostat kanser riskini arttırdığına dair teoriler ileri sürülmüştür.

Obezite, düşük testosteron düzeyi ile ilişkilidir. Teorik olarak bunun sonucuda daha az PSA üretimidir. Obezite prostat büyümesi ile ilişkili olduğundan, dolaylı olarak var olan kanserin saptanmasını zorlaştırır. Obezite ile büyük prostat boyutu anlamlı derecede ilişkili iken, VKİ ile PSA arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar vardır( 97), fakat başka çalışmalarda yüksek VKİ ile PSA arasında ters ilişki vardır.(98-100)

Adipoz dokusadece yağ depolamaz aynı zamanda birçok büyüme faktörü ve hormonların salınımından sorumludur(leptin, TNF-alfa,ve adipolektin gibi) (101).Leptinin prostat kanseri progresyonunu etkilediği bildirilmiştir(102). Adiponektinin plazma düzeyinde azalması ile ileri evre ve yüksek gleason skorlu prostat kanserinin ilişkisini gösteren bir çalışma mevcuttur. (103) Obezitenin prostat kanseri prognozu ve insidansındaki rolü halen tartışmalıdır. Adipoz doku ile çevresel faktörler obezite ve prostat kanser arasındaki ilişkiyi yönlendirdiği düşünülmektedir.

## **B.2.Patoloji**

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. Çoğu prostat adenokarsinomu bir veya daha fazla pattern sergileyen asinüslerden oluşur. Teşhis sitoloji ve arkitektürel özelliklerin tanınmasına dayanır. İyi diferansiye prostat adenokarsinomlarında, neoplastik bezleri normale göre ayırmak güç olabilir. Tüm tiplerinde ortak özellik bazal hücre tabakasının yokluğudur. Kanser histopatolojik olarak tanınması yapısal, sitolojik ve intralüminal özelliklerin toplamına dayanır. Yapısal özellikler; karsinom nodüllerinde bezler normalden daha kalabalıktır, infiltratif gelişigüzel dağılım gözlenir ve birbirlerine dik açılarla yer alırlar. Aralarında düzensiz stromal düz kas hücre grupları görülür. Karakteristik özellik atipik küçük bezlerin daha büyük benign bezler arasında saptanmasıdır. Sitolojik özellikler; nükleer özellikler: nükleer irileşme ve belirgin nükleol sık rastlanan bulgudur, ancak her kanserde izlenmeyebilir. Mitoz sayısı yüksek dereceli tümörlerde daha fazladır. Sitoplazmik özellikler: neoplastik bezin lüminal yüzü karakteristik olarak düzgün ve keskindir., bezler normalde izlenen kıvrıntılanmalarını yitirirler. İnvaziv karsinomda intrasitoplazmik lipofuksin pigmenti izlenmez. Bazal hücre tabakası yokluğu izlenir. İntralüminal özellikler: kristalloidler, düşük dereceli kanserlerde sık izlenir. Lüminal asidik sülfatlı ve sülfatsız müsin: alcian blue ile boyanır. Normal prostat müsini nötraldir ve PAS ile reaksiyon verir. Asidik müsin karsinom

için spesifik değildir. Korpora amilasea olarak isimlendirilen düzgün konturlu lameller yapılar ise benign bezlede sıktır.

### **B.2.a.Gleason derecelendirme sistemi:**

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 (104-105).

Paternlerden 1'den 5'e kadar numaralandırılır; 1 en iyi, 5 en kötü farklılaşma derecesi anlamındadır. En sık 1. ve 2. arkitektürel paternler belirlenir ve 1'den 5'e kadar birer derece verilir. Bu nedenle her ikisi toplanır ve 'gleason skoru' elde edilir.

**Patern 1:** Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval yuvarlak 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 şeklindedir. Patern 1 'deki kadar uniform değildir, bezler biraz daha gevşek bir araya gelmiştir.

**Patern 3:** net seçilemeyen bez yapıları içerir. Patern 1 ve 2'ye nazaran küçük bezlerdir. Benign bezler arasında infiltrasyon gösterir.

**Patern 4:** birbirleriyle birleşmiş mikroasiner bezler izlenir. Lümen yapısı zorlukla tanılabilen abortif bezler, büyük, düzensiz, kribriform bezler görülür. Hipernefroma benzer görünüm mevcuttur.

**Patern 5:** Glandüler diferansiyasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek Hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kripriform veya papiller yapılar izlenir.

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

görülduğünde 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(106). 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 (107). Sonuç olarak önerilen, her biyopsinin ayrı ayrı skorlanması ve hepsinin ortak Gleason skorunun verilmesidir(104). İğne



biyopsilerinde Gleason skorunun 2-4 olarak verilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (108). Bunun nedeni olarak iğne biopsilerinde 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 (104).

### **B.2.b.Prostatın Mezenkimal Tümörleri**

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

### **B.2.c.Prostatın Sekonder Tümörleri**

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

### **B.2.d.Tedavi etkisine bağlı değişiklikler**

Androjen deprivasyon tedavisi: benign dokularda hiperplastik prostat epitelinde değişikliklere yol açar; asiner atrofi, apoptozis, nükleer ve nükleoler küçülme ve kromatin yoğunlaşmasına neden olur (109-110). Yüksek dereceli PİN'de andojen deprivasyon tedavisi regresyona yol açar, insidansi ve yaygınlığı düşer(111,112).Prostat adenokarsinomunda da değişiklikler gösterir. Arkitektürel olarak tedavi kanserlerin çoğunda gleason 4 ve 5 primer paternler olarak belirir. Arkitektürel patern ile hücreler arasında farklılık vardır. Nükleer grade düşüktür. Nekroz ve lüminal kristaloidler bulunmaz. Küçük büyütmelerde aldatıcı olarak benign görünümlü nükleuslar ve sitoplazma nedeniyle tümör atlanabilir. Kanser hacmi %40'tan fazla azalır.(113,114,115).

### **B.2.e.Transüretral rezeksiyon (TUR/P)**

Örneklenen prostat dokularının tümörle tutulum yüzdesi T1a-T1b ayrımı önemlidir ve eşik değer %5 olarak kabul görmüştür. 65 altındaki erkeklerde tüm prostat TUR materyalinin incelenmesi, 65 yaşının üstündekilerde ise 10 kasedin takibe alınması birçok merkezde tercih edilen yoldur. (116)

### **B.2.f. Prostat İğne Biyopsisi**

Biyopsiler prostatın farklı bölgesinden ve ayrı ayrı şişelere konularak patolojiye gönderilmelidir. Tümör lokalizasyonun bilmek tedaviyi şekillendirir; mesane boynu veya sinir

koruyucu tedavi alternatifleri veya radyoterapi sahasının belirlenmesine yardımcı olur. PRİ ve görüntüleme methodları ile kolerasyon sağlar.

İğne biyopsilerinde gradeleme: iğne biyopsilerinde grade, doku boyutunun sınırlı oluşu ve inkomplet örneklemeyle ilgili olarak güçtür. Ancak gleason skorlama tüm iğne biyopsilerinde çok miktarda tümör dokusunda olsa kullanılmalıdır(117-119). Primer grade en sık izlenen veya predominant derecedir. Sekonder grade ise ikinci en sık izlenendir. Ancak prostat biyopsi materyalinde nadir üçüncü bir grade var ve diğerlerinden daha az diferansiye ise %5'in altında olup olmadığına bakılmaksızın, skorlamada sekonder derece yerine yerleştirilir. Biyopside küçük odak düşük dereceli anlamına gelmez. Günümüzde prostat sistematik en az 10 kadran biyopsi yapılmaktadır küçük yer kaplayan tümörler sıklıkla yakalansa da, yüksek dereceli tümörler zikzag kitleler, düzensiz bantlar içerir. Buna bağlı olarak biyopsi materyaline birkaç malign asinüs girebilir.

Tutulum oranı; İğne biyopsilerinde korların tümörle tutulum oranı gleason skoru ile radikal prostatektomi tümör hacmi ile, cerrahi sınırları durumu ve evre ile ilişkilidir ve normogramlardayeralmaktadır(120,121). Mm olarak kanser izlenen kısmın uzunluğu ve kanser tutulumunun yüzdesi önemlidir.

Lokal invazyon; biopsilerde ekstraprostatik yağ veya seminal vezikül örneklenebilir. Tümörün evresinde, biyokimyasal nükste önemlidir.

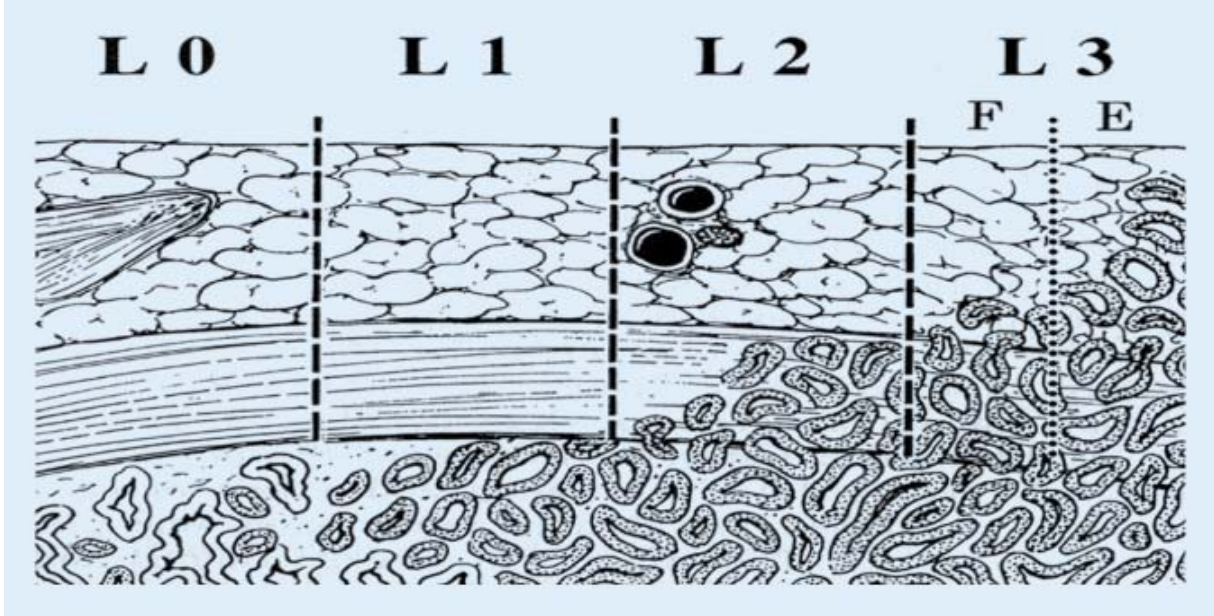
Lenfovasküler invazyon; endotel hücre belirleticileri ile immunhistokimyasal boyamalar tanınmasını artırır. Lenf nodu metastazı, biyokimyasal rekürrens, uzak metastazla ilişkisi olabilir.

Perinöral invazyon: Literatürde, biyopsilerde %35 oranında rapor edilmektedir (123). Malignite için önemli bir kanıttır, ancak patognomonik değildir, çünkü nadiren benign asinüslerde da izlenebilir. Buna karşın siniri çepeçevre kucaklama, intranöral invazyon ve ganglion invazyonu sadece kanserde görülür. İğne biyopsilerinde saptandığında yüksek ekstraprostatik uzanım olasılığına işaret eder(121), ancak Gleason skoru, serum PSA ve kanser yaygınlığı göz önüne alındığında bağımsız bir prognostik faktör değildir (122), ancak varlığı ekstraprostatik uzanım ile ilişkilidir (%93-%38)(123,124). Buna karşın lenf nod metastazı ve progresyonu bağımsız olarak ön gördüğünü, radyoterapi ardından olumsuz gidişle ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (120).

### **B.2.g.Radikal Prostatektomi**

Gleason skoru: her dominant nodüle ayrı ayrı yapılmalıdır. En sık rastlanan durum, en büyük nodülün diğerleri arasında en yüksek ve derceye hakim olmasıdır.

Ekstraprostatik uzanım(EPU): Kanserin prostat sınırları veya kapsülü dışına uzanması EPU için diagnostiktir. Prostat içinde yağ dokusu son derece nadirdir. Dolayısı ile neoplastik bezler yağ hücreleri ile temas ettiğinde EPU kolayca tanınır. Ancak EPU için tümörün mutlaka adipositlerle birlikte olması şart değildir. Neoplasm prostat dışına ilerlediğinde yağ dokuda desmoplastik reaksiyona yol açar, dolayısı ile bezin dışında mı yoksa prostatın fibröz dokusu içinde mi olduğunu değerlendirmek güçleşir. Prostatın eksternal yüzeyi takip edildiğinde, dışa doğru ilerleyen tümörün yol açtığı normal dışı bir bombeleşme ve düzgün konturda bozulma, normal prostatik asinusların ötesindeki neoplastik bezlerle birlikte EPU için yeterlidir. Bu özellikle androjen deprivasyon tedavisi almış ve ekstraprostatik doku içinde desmoplastik reaksiyon uyandırabilen tümörlerde akılda tutulmalıdır. Nörovasküler demetler kanserin prostattan kaçması için en düşük direnç yollarıdır. Bu demetler posterolateral köşelerde bulunur. Yağ dokusu ile temas halinde olmasa bile nörovasküler demetlerde perinöral invazyon EPU ifadesidir. Ancak perinöral invazyon tek başına EPU göstergesi demek değildir ve prostat stroması içindeki büyük olabilecek sınırlar nörovasküler demet sanılamamalıdır. Diğer bir nokta anteriorda prostat fibromuskuler stromasının pubik kemiğe komşu çizgili ve düz kas dokusu ile iç içe olmasıdır ve bu bölgede ekstraprostatik dokuyu tayin etmeyi sağlayacak yağ dokusu genellikle yetersizdir; dolayısı ile EPU'yu tanımak zordur, ancak prostat stroması ile çizgili kas arasındaki düzgün yuvarlak sınırı tümör tartışmasız olarak aşmışsa teşhis edilebilir.En sık EPU posterior ve posterolateral prostatta izlenir, zira tümörler en sık bu bölgelerde yerleşirler. Tümör hacmiyle EPU ve seminal vesikül invazyonu arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bir otopsi çalışmasında hacmi 0,47cc'den düşük olan tümörlerde EPU %2 iken,daha büyük tümörlerde bu oran %52 bulunmuştur (126). EPU varlığında %57-81 hastada cerrahi sınır pozitifdir (127,128). Prostat dışında sadece bir iki neoplastik bez izlenmişse EPU'nun fokal olduğu belirtilmelidir. Nitekim EPU derecesi radikal prostatektomi sonrası progresyon riskiyle ilişkilidir. (Şekil 3).



Şekil3. L0,L1 ve L2 prostata sınırlı hastalığın üç seviyesini göstermektedir. L3,pT3a evresindeki hastalığı gösteriyor olup “F” fokal invazyonu, “E” ise ekstraprostatikuzanımı göstermektedir.(H.Bonkhoff, Pathologie 2005;26:433–443 DOI 10.1007/s00292-005-0792-z © Springer Medizin Verlag 2005).

### **B.2.h.Duktal tip adenokarsinom**

Prostat adenokarsinomların %0,4-0,8’iprostatik duktuslardan gelişir. (129) bu tümörler geniş periüretral duktuslardan köken aldıklarından en sık verumontanum ve çevresinde izlenir. Üretrada lümeneye doğru ekzofitik lezyon oluşabilir, obstrüktif lezyonlara sebep olabilir. Çoğu olgu ileri evrede yakalanır ve agresif klinik seyir izler.

### **B.2.i.Küçük hücreli karsinom:**

Kendine özgü klinik ve immunhistokimyasal yapısı vardır. PSA ve PSAP negatiftir. Prognozu son derece kötüdür, ortalama yaşam 2 yılın altındadır. Cushing, uygunsuz ADH salgınımı gibi paraneoplastik sendromlar ortaya çıkar.

### **B.2.j.Skuamöz karsinom:**

Prostat adenokarsinomlarının %0,6’sını oluşturur. Periüretral prostat asinüslerinden, adenoskuamoz karsinomlar transizyonel zondan köken alır. Üriner obstrüksiyon en sık başvuru şeklidir. Prognozları kötüdür.

### **B.2.k.Adenoid kistik / bazal hücreli karsinom:**

Prostat bazal hücrelerinden gelişir. Genellikle üriner obstrüksiyonal gelen yaşlı hastalardır. Neoplastik hücreler keratin 34beta12, bcl-2 ve %50 S-100 ekspres eder. İnfiltratif patern,

ekstraprostatikuzanım, perinöral invazyon, nekroz ile diğer dokulardan ayrılır. Nadir lokal agresif tümörlerdir. uzak metastaz bildirilmiştir.

### **B.2.1.Üretelyal karsinom:**

Primer prostatik ürotelyal karsinomlar prostatik üretra ya da proksimal prostatik duktuslardan gelişir. Sekonder tutulum ise mesane karsinomlarının üretra yolu ile prostat ilerlemesi ya da daha nadiren prostata direkt invazyonu ile gelişir. Primer üretelyal karsinomların sıklığı tüm prostat tümörleri arasında %0,7-2,8'dir. Hastaların çoğu üriner obstrüksiyon ve hematüri ile gelir. Prostatik stroma invazyonu olduğunda prognozu daha kötüdür.

### **B.2.m.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 (130).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 müsinoz tipleride vardır (131,133).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 (137) 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(138). H-PIN alanına bitişik küçük atipik bezlerin varlığında rebiyopsilerde kanser çıkma oranı %53'lere çıkmaktadır (139). Multifokal PIN varlığı, tek odaklı PIN varlığına göre yüksek kanser saptanma riski taşır (140). 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 adenokaesinomun 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 (141).

### **B.2.n.Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP):**

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(144). Literatürde iğne biyopsisi sonrası ASAP gelmesi %1-10 arasında değişmektedir (145). Tekrar biyopsilerde karsinom gelme olasılığı %45'e varmaktadır(146,147). Atipik bezlerin histolojik özelliğinin, serum PSA seviyesinin ve ASAP'lı odak sayısının, yapılan rebiyopsilerde karsinom çıkma olasılığı ile ilişkileri yoktur(142). 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 (142,143).

### **B.3.Prostat Spesifik Antijen ve Deriverleri**

#### **a.Prostat Kanseri Tanısında Prostat Spesifik Antijen:**

prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanseri tanısında, tedavi planlamasında ve tedavi sonrası izlemede başarıyla ve yaygın bir şekilde kullanılan belirteçtir. PSA prostat dışında, periüretral bezler, endometrium, normal meme dokusunda sentezlenir. Meme, adrenal ve böbrek kanserlerinde de kanda ölçülebilir(148,149,150). PSA ile ilgili kronolojide ilk olarak Albin ve arkadaşlarının 1970 yılında prostatta çeşitli antijenlerin varlığını gösterdikleri görülür(151). Serumda ilk PSA'nın ölçümü Kuriyama ve arkadaşları tarafından 1980 yılında gerçekleştirilmiştir(152). 1987 yılında Stamey bu konudaki ilk çalışmayı yayınlamıştır(153). Benson ve arkadaşları 1992 yılında PSA dansitesini, Carter ve arkadaşları PSA hızını, 1993 yılında Christensson ve arkadaşları serbest/total PSA'nın tanısıl kullanımı, Oesterling ve arkadaşları yaşa özgü PSA'yı, 1998 yılında Brawer ve arkadaşları kompleks PSA'yı kullanmıştır(154-157). 2003 yılında Catalona ve arkadaşları da ProPSA ve BPSA çalışmalarının sonuçlarını yayınlamıştır. Popa ve arkadaşları 2003 yılında PCA3 tanımladı ve prostat kanseri teşhisinde kullanıma girdi(158).

PSA'nın moleküler özellikleri;PSA 19. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan %93'ü aminoasit, ve %7'si karbonhidrattan oluşan tek zincirli, 237 aminoasit içeren kallikrein ailesi üyesi bir glikoproteindir (159,160). PSA kemotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır(161). PSA, prostatik duktal epitelyum ve prostatik asini hücrelerinde sentez edilir(162). Prostatik duktusların lümenine ekzositler aracılığıyla verilir ve seminal sıvının bir komponenti haline gelir. Başlangıç PSA formuna PreproPSA denilir. PreproPSA endoplazmik retikulum membranına girdikten sonra ProPSA oluşur.ProPSA enzimatik olarak inaktif kabul edilir. Sekresyonun hemen öncesinde veya sonrasında



serbest/total PSA oranı etkilenmemektedir(167). Gerçek PSA değeri serum PSA değerinin 2 ile çarpılmasıyla bulunur.

Ejakulasyon sonrasında serum PSA'sı 49 yaş üzeri erkeklerde artışa neden olmakta iken, 40 yaş altı erkeleri etkilemez(168). Bu yüzden 40 yaş üstü erkelerde beklenmedik PSA yüksekliklerinde yakın zamanlı ejakülasyon hikayesi sorgulanmalıdır.

Akut prostatit, kronik prostatit, üriner retansiyon, sistoskopi, üretral kateterizasyonlar PSA değerini etkilemektedir(169-171). Prostat masajı PSA'yı yükseltirken rektal muayene PSA'yı etkilemez. TRUSG PSA'yı etkilemezken, prostat biyopsisi PSA'yı yükseltir. İntravezikal BCG tedavisinin serum PSA değerini yükselmesine sebep olabilir(172). PSA değerinin gerçek serum düzeyine dönmesi için; ejakülasyon ve üriner retansiyon sonrası 48 saat, akut prostatit, prostat biyopsisi sonrası 6-8 hafta, intravezikal BCG tedavisi sonrası 3 ay beklemek gerekir(172,173)

### **B.3.b.Yaşa özgü PSA**

BPH'lı olgularda yıllık serum PSA artışı 0,1-0,5 ng/ml arasında olmaktadır. Yaşla birlikte ortalama prostattaki BPH dokusunun artması 1.8ml/yıldır(174). Oesterling ve arkadaşları yaşa özgü PSA referans aralığı kullanarak, genç hastalarda kanser tanısında duyarlılığın arttığı ve yaşlı hastalarda ise klinik önemi olmayan kanser tanısından kaçınılmasıyla da özgüllüğün arttığını bildirmiştir(156). Yaşa göre PSA değeri aralıklarını; 40-49 yaş arası için 0-2,5ng/ml, 50-59 yaş arası için 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaş arası için 0-4,5 ng/ml, 70 yaş ve üzeri için 0-6,5 mg/ml olarak belirtilmiştir(156). Yaşa özgü PSA değerleri ile genç hastalarda kanser tanısında duyarlılığı önemli ölçüde arttırmıştır. 60 yaş altı erkeklerde yaşa özgü PSA değeri ile standart 4 ng/ml eşik değeri karşılaştırıldığında %10 oranında kanser miktarı artmıştır. Ama yapılan prostat biyopsi miktarı da %45 artmıştır(175-176).

### **B.3.c.PSA DANSİTESİ (PSAD)**

Prostat kanser tanısında kullanılan PSA türevlerinden birisidir. İlk olarak 1992 yılında Benson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(177). Kanserleri hücrelerde, BPH dokusuna göre PSA salınımı daha yüksek olacaktır. PSAD ile prostat ağırlığının PSA değerine göre düzeltilmesi planlanmıştır. Normal prostat epiteli her grmı için 0,1 ng/ml PSA salgılamak, BPH dokusu 0,33ng/dl, kanser dokusu 3,5ng/dl salgıladığı rapor edilmiştir(178).PSAD'nin eşik değeri konusunda görüş birliği olmamakla beraber, 0,15 ng/ml ve üzerinde olmasının kanser lehine olduğu gösterilmiştir. Serum PSA değeri 4-10 ng/ml olan kişilerde PSA'nın özgüllüğü artmaktadır(179). Catalona ve arkadaşlarının yaptığı ir çalışmada PSAD değeri 0,15 ve üzeri alındığında yaklaşık %50 olguda kanser atlanmasına yol açtığı bildirilmiştir(180).Yalnız ilk prostat biyopsisi negatif gelen hastalarda yüksek PSA nedeniyle



2. kez biyopsi yapılacak olgularda PSAD 0,1 alındığında %10 kanser atlama riski göze alınarak, %31 2. kez gereksiz biyopsi alınmasını engellediği bildirilmiştir( 181). PSA transizyonel zon dansitesi (PSADTZ), Djavan ve arkadaşları tarafından PSAD özgüllüğünü arttırmak amacıyla oluşturulmuş bir yöntemdir(182). BPH'nin histolojik yeri nedeniyle PSA'nın çoğunluğunun transizyonel bölgede üretilmesi mantığıyla oluşturulmuştur. Serum PSA'nın transizyonel zon hacmine oranlanması ile hesaplanmaktadır. Eşik değeri 0.26ng/ml olarak alındığında daha yüksek oranda prostat kanseri yakalandığı belirtilmiştir(182).

#### **B.3.d.PSA hızı (PSA velositesi), PSA ikileme zamanı (Doubling Time)**

PSA hızı da, kanser tanısında özgüllüğünü arttırmayı amaçlayan bir yaklaşımdır. PSA zaman içindeki değişikliklerine PSA hızı olarak adlandırılır. İlk olarak Carter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 0,75 ng/ml veya daha üzerindeki yıllık artışın, %95 özgüllük ve %72 duyarlılıkla kanseri tespit ettiği bildirilmiştir. En az 2 yıl içinde, en az 3 ölçüm ile hesaplanan PSA hızının 0,75 ng/ml/yıl ve üzerinde olması kanseri öngörmede faydalı olduğu hesaplanmıştır(183). PSA ikileme zamanı prostat kanseri lokal tedavi sonrası ölçülen PSA değerlerinin hesaplanması ile ölçülür. PSA'nın kansere özgü olmaması, hesaplanma zorluğu, ve PSA'nın zaman içinde ve farklı yöntemlerle ölçülmesine bağlı değişiklik göstermesi kullanımı ve faydasını sınırlandırmıştır.

#### **B.3.e.Serbest PSA – serbest PSA/TOTAL PSA**

Serumda total PSA'nın %5'i kadarı serbest olarak bulunur. İlk olarak Christensson ve arkadaşları tarafından kanserli dokuda sPSA oranının daha düşük olduğu tespit edildi.(184) sPSA oranının kullanımıyla birlikte kanser ayırımı yapmada total PSA'dan daha kuvvetli bir değerdir. Catalona ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eşik değer %25 olarak alındığında,%20 oranında gereksiz biopsiden kaçınılmış ve %95 oranında kanser saptama elde edilmiştir (185). Partin ve arkadaşlarını çalışmasına PSA 4-10ng/ml arasında olgularda eşik değer %20 alındığında %2 oranında gereksiz biopsiden kaçınılacağı belirlenmiştir (186). sPSA oranı ikinci biyopsi kararını vermede de oldukça etkindir. Serbest PSA'nın yaşla arttığı gözlenmiştir. Yaş ve prostat hacmi sPSA oranını etkilemektedir(186). Catalona ve arkadaşları prostat hacmi 40cc'den büyük olanlarda sPSA oranının eşik değerini %23 alınmasıyla gereksiz biyopsilerin %31 oranında azaldığını, prostat hacmi 40cc altında olanlarda sPSA oranının eşik değerinin %14 olarak belirlenmesiyle gereksiz biyopsilerin %79 azaldığı bildirilmiştir (187). sPSA oranı, prostat kanseri saptamak için yüksek duyarlılık sağlarken, özgüllükte de önemli iyileşmeler sağlamıştır.

#### **B.3.f.Serbest PSA alt fraksiyonları:**

##### **B.3.f.1.Pro-PSA**

Enzimatik olarak inaktiftir., 237 aminoasit ve pro-PSA'yı aktive edecek 7 aa bir polipeptitden oluşur. Prostat kanserinde serum düzeyinin arttığı tespit edilmiştir(188). Pro-PSA özellikle total PSA'sı 2-4 ng/ml arasında değişen hastalarda kanseri belirlemede özgüdür. Pro PSA %90 duyarlılıkta,%25 özgüllüğe sahiptir(189).

### **B.3.f.2.BPSA**

sPSA'nın BPH ile ilgili izoformudur.Prostat hacmi ile koreledir (190).Yüksek PSA değerine sahip BPH'lı hastalarda kanserli hastalarda ayırımı için değerlendirilmiş ve birbirine uymayan sonuçlar elde edilmiş. (191)

### **B.3.f.3.Kompleks PSA (cPSA)**

PSA'nın önemli bir bölümü serumda alfa-1-antikimotripsine bağlı olarak bulunmaktadır ve cPSA olarak adlandırılır. Günlük değişimlerden ve prostat manipulasyonlarından daha az etkilenir(191). Retrospektif çalışmalarda, tüm PSA aralıklarında cPSA'nın total PSA'dan daha yüksek oranda kanseri saptadığı bildirilmiştir(157). cPSA'nın, serum PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda serbest PSA'ya benzer bir özgüllük gösterdiği öne sürülmüştür(192).

## **B.4.PROSTAT KANSERİNDE TANI VE EVRELEME**

### **B.4.a.Semptomlar ve Belirtiler:**

PSA'nın yaygın kullanıma girmediği 1987 öncesinde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken, günümüzde daha çok lokal evrelerde yakalanabilmektedir. Prostat kanseri genellikle erken dönemde asemptomatik seyreder. Çünkü çoğunluğu, prostatın üretradan uzak olan periferik bölgelerinde ortaya çıkar. Semptomatik olabilmesi için belli bir büyüklüğe ulaşması gerekir. Öte yandan olguların %15-20'sinde genellikle transizyonel zon denilen periüretral alandan meydana gelir (193). Prostat kanserinin üretra içine ya da mesane boynuna doğru büyümesi, idrara başlamada güçlük, idrar akımında zayıflık, idrarda kesiklik, idrar retansiyonu gibi obstrüktif veya pollaküri, noktüri, ani sıkışma, sıkışma inkontinansı gibi irritatif işeme semptomlarına yol açabilir. Prostat kanserinde obstrüktif semptom varlığı kötü prognoz işaretidir(194).Prostat kanserinin ejakülatör kanal içerisine doğru yayılması hematospermi ve ejakülat hacminde azalmaya yol açabilir. (195).Prostat kanserleri en sık lenf düğümlerine, ve başta vertebral kemikler olmak üzere; sıklık sırasına göre kotsalar, kemik pelvis, femur, omuz gibi iskelet sistemine olur(196).Kemiklerde gelişen patolojik kırıklara bağlı ağrı olabilir. Bununla beraber hastaların üçte birinden fazlasında bilinen kemik metastazlarına rağmen semptom olmayabilir (197).Pelvik lenf düğümlerinin tutulması ya da iliak damar basısı nedeniyle alt ekstremitelerde ödem olabilir. Hematüri prostat kanserinde %15'den az oranda görülen, özgül olmayan bir semptomdur(198). Lokal ileri evre tümörlerde rektum invazyonu ve priapizm görülebilir. Priapizm kavernöz cisimlerde tümör invazyonu

neticesinde meydana gelebilir (199). Rektum invazyonu sonucunda kabızlık, rektal kanama, ve aralıklı ishal yapabilir(200).Prostat kanserinin trigon ve üreter orifislerine invazyon sonucunda orifislerde obstrüksiyon meydana gelir. Obstrüktif üropati yapabilir. Üreter obstrüksiyonu prostat kanserinde ileri evre belirtisidir(201).

#### **B.4.b.Prostat Kanserinin Tanısı**

Prostat kanserinin tanısında; toplum taraması sırasında, herhangi bir üriner şikayetle doktora başvuran hastada yapılan muayene, tetkik ve biyopsiler neticesinde, insidental prostat kanseri (cT1a veya T1b) TUR/P sonucunda tesadüfi olarak, metastatik kanserli hastaların primer araştırılması sırasında, ve enson olarak latent olarak otopside tespit edilir. Tanıda genel olarak kullanılan yöntemler; parmakla rektal muayene(PRM),transrektal ultrason(TRUSG) ve PSA ile PSA türevleridir.

Öncelikle prostat kanser taramasında genel yaklaşımlardan bahsetmek gerekir. Amerikan ulusal kanser enstitüsü (NCI) ve Amerikan üroloji derneği (AUA), en az 10 yıl yaşam beklentisi olan erkeklerde 50 yaşından itibaren, başta 2 ya da daha çok birinci derece yakınında kanser olanlar veya afroamerikalılarda olmak üzere risk grubunda olan erkeklerde ise 45 yaşından itibaren, yılda bir PRM ve PSA testi yapılmasını önermektedir(202).

#### **B.4.c.Parmakla Rektal Muayene(PRM)**

Prostat kanseri tanısında ve evrelemesinde mutlaka yapılmalıdır. Radikal prostatektomi spesmenleri üzerindeki incelemelere dayanan bir çalışmada küçük hacimli tümörlerin (0,3-1,3 ml) PRM ile palpe edilebildiği gösterilmiştir(203).Kansere bağlı sertlikler kemik gibi olabileceği gibi, sertliğin daha az yada sınırları belirsizde olabilir. Prostatın ortasında ele gelen nodüllerin genellikle iyi huylu olduğu rapor edilmiştir(204) .Bugün için PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir(205). 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(205).PSA ve PRM;Çeşitli çalışmalarda PSA seviyesinin yüksekliği ve PRM + olmasının kanserde tanı olasılığını arttırmaktadır. Aynı zamanda bu değerlerin normal olması da kanser olasılığını ortadan kaldırmaz (207,208). PSA yüksekliği PRM'ye göre prostat kanseri saptanması olasılığını 2 kat fazla arttırmaktadır(206). PSA'nın evre ile ilişkisi de bulunmakta ve radikal prostatektomi preparatlarında kanserin prostata sınırlı olma olasılığı PSA seviyesi arttıkça azalmaktadır(206).

#### **B.4.d.Evrelendirme**

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. En son versiyonunda T kategorisinin evrelendirilmesinde 1992 sistemine geri dönüş yapılmıştır. Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur, pT2'den başlar. Patolojik evrelendirme için radikal prostatektomi yapılması gereklidir. Ancak, rektum biyopsisi pT4, s. Vezikül biyopsisi pT3 sınıflandırması için yeterlidir. TNM sistemi sadece adenokanserler için geçerlidir. Prostatın değişici epitelyum hücreli kanserleri ürotelyal kanser olarak değerlendirilir. (Tablo1).

<u>TNM Evreleme Sistemi (2002)</u>	<u>EVRE</u>	<u>AUA MODİFİYE JEWET</u>
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 insidental olarak mevcut	Evre A1	Fokal
T1b Tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak mevcut	Evre A1	Yaygın
T1c Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (PSA yüksekliği nedeniyle)	Evre B0	
T2 Tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış		
T2a Tümör tek bir lobun yarısında yada daha azında sınırlı	Evre B1	Palpabl, bir lopta ve 1,5 cm den ↓
T2b Tümör tek bir lobun yarısından fazla yer kaplıyor		
T2c Tümör her iki lobuda kaplıyor	Evre B2	Palpabl, her iki lobu tutan, 1,5 cm den ↑
T3 Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor		
T3a Tek taraflı ekstrakapsüler yayılım	Evre C1	Vesikula seminalis tutulumu yok
T3b Çift taraflı ekstrakapsüler yayılım		
T3c Tümör seminal vezikülleri invaze ediyor	Evre C2	Tek/ çift taraflı V. Seminalis tutulumu
T4 Tümör fiks yada seminal veziküller dışındaki dokular invaze ediyor. (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvis duvarı)		
<b>N- Bölgesel Lenf Düğümler</b>		
NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor		
N0 Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok	Evre D1	Pelvik lenf nodlarına metastaz veya hidronefroza neden olan üretral obstrüksiyon
N1 Tek bir nodül ve çapı ≤ 2 cm		
N2 Tek bir nodül ≥ 2cm ≤ 5 cm		
N3 Tek veya birden fazla 5 cm den büyük nodül		
<b>M- Uzak Metastaz</b>		
MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M1 Uzak metastaz var		
M1a Bölgesel lenf nodları dışında tutulum var	Evre D	Uzak lenf nodları, kemik, AC veya yumuşak doku tutulumu
M1b Kemiklerde metastaz var		
M1c Kemik metastazı olsun/ olmasın başka bölgelerde metastaz var		

Tablo1: TNM Sınıflaması

## B.5. Transrektal Ultrasonografi

Ultrasonografi ile prostat değerlendirmesinde en iyi görüntüleme transrektal yoldan elde edilmektedir. 1980'li yıllarda klinik kullanıma giren prostatın transrektal ultrasonografisi (TRUSG) günümüzde prostat kanserinin tanısında önemli bir yere sahip olmuştur. Transrektal yaklaşımda, prostata yakın komşuluktan dolayı, yüksek frekanslı görüntüleme ile oldukça iyi görüntüler elde etmek mümkündür. TRUSG'un transvers ve sagittal planlarda görüntüleme imkânı sunan biplanar proba yapılması faydalıdır. TRUSG'de transvers ve sagittal planlarda prostat ölçümleri yapmak mümkündür. Sagittal planda orta hatta iken, prostat dokusunda kıyasla daha hipoeoik görüntü veren üretra lokalize edilir. Konvansiyonel 2 boyutlu ultrasonografide en çok tercih edilen hacim hesaplama yöntemi, 2 ortogonal planda elde edilen ölçümlerin kullanıldığı elipsoid methoddur. Bu methodda ölçüm elips olarak kabul edilen prostat için  $\pi/6 \times r^3$ 'tür. Bu pratik olarak 'en x boy x derinlik x 0.523' olarak kullanılabilir(209). Ancak yapılan ölçümlerde %10-20 yanılma payının olabileceği unutulmamalıdır. Konvansiyonel gri skala US ile prostat görüntülenmesi, prostat içi yapıların farklı eko paternlerine sahip olamsı esasına dayanır. Görülen lezyon hipoeoik, izoeoik ve ya hiperekoik olarak tanımlanır. Prostat kanserinin yaklaşık olarak %60 hipoeoik, %30 izoeoik, ve %10 oranında hiperekoik olduğu bildirilmiştir(209,210). Hedefe yönelik biyopsi ile örneklenen hipoeoik lezyonlarda kanser saptanma oranı %7-57 arasında değişmektedir(211).

TRUSG sırasında transrektal prob ile prostata uygulanan minimal basınçla prostat dokusu deforme olurken ortaya çıkan 'curvilinear'ekojenik hat, prostat dokusunun iç bölgesi ile periferik bölgesini ayırt etmeye olanak sağlar. Kapsülde oluşan ve iç bölge büyümesinden kaynaklı asimetrik taşma BPH'ı düşündürürken, dış bölge periferik zon (PZ) büyümesi kaynaklı asimetri ise prostat neoplazmını düşündürür. Prostat kapsülündeki düzgün sınırın bozulması ve/veya kesintiye uğramsı tümöral oluşumu düşündürür. Periprostatik yağlı alan prostat dokusuna göre hiperekoik görünmektedir. Bu alandaki fokal kayıp prostat kanserini akla getirmektedir. TRUS ile prostat değerlendirilmesi sırasında veziküla seminalisler de rutin olarak değerlendirilmelidir. Ejakülatör kanalın prostata giriş yeri aynı zamanda tümörün prostat dışına çıkış yeriolabileceği için, bu bölgenin dikkatle incelenmesi gerekir. V. Seminalisler iki taraflı kontrol edilmeli ve simetri durumu not edilmelidir. İleri yaşlarda BPH'a bağlı kompresyon nedeniyle duktal ektazi görülebilir. (212). TRUSG'de prostat kanserinde evrelemesindeki en önemli potansiyel rolü T2 ve T3 evresindeki tümörlerin ayırımındadır. Kapsül dışına uzanımın en önemli göstergeleri kapsüldeki düzensiz taşma ve periprostatik yağlı alana uzanımların görünmesidir(213). Prostat ve s. Vezikülaris arasındaki açının kaybı,

v.seminalis tutulumu ve ejakulatör kanal invazyonu göstergesi olabilir. TRUSG prostat kanserine evrelemesinde rolü belirgin kapsül dışı uzanımda belli olur.

TRUSG eşliğinde Prostat biyopsisi;

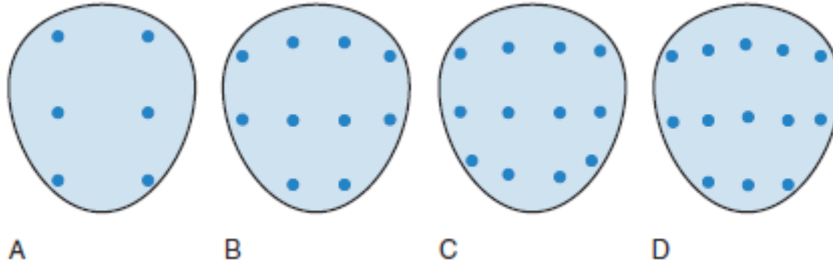
Prostat biyopsi endikasyonları;

- Prostat kanseri belirtileri (kemikmetastazı,spinal kord basısı..gibi)
- Asemptomatik hastada prostat kanser taraması ( > 50 yaş ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi (aile hikayesi olması)
- Prostata nodül ya da prostat asimetrisinin olması (PSA'ya bakılmaksızın)
- PSA > 4.0 ng/dL (yaşa bakılmaksızın)
- < 60-65 yaşında , PSA > 2.5 ng/dL
- PSA > 0.6 ng/dL 40 yaş
- PSA velocity artması (>0.75-1.0 ng/dL/yr)
- PSA < 10 ng/mL, ve serbest PSA'nın oranı
  - >25% biyopsiye gerek yok
  - >10% ve <15% biyopsi yapılabilir
  - <10%, biyopsi gerekli
- Semptomatik benign prostat hiperplazisine müdahale öncesi (örn. cerrahi ya da 5-alfa redüktaz inhibitörü)
- Sistoprostektomi ya da ortotopik üriner diversiyon öncesi
- İkinci basmamak terapi öncesi radyoterapinin başarısızlığını teşhis etmede
- PIN ya da ASAP gelen biyopsi patoloji takiplerinde (3-6 ay)  
(214,215)

Prostat biyopsinin kontraendikasyonları; trombositopeni, perirektal abse, rektum tümörü, ve biyopsi öncesi 6 haftalık sürede geçirilmiş bakteriyel prostatittir. Prostat biyopsi tekniği zaman içerisinde önemli değişikliklere uğramıştır. Önceleri işlem 14-16 gauge tru-cut iğnelerle, genel anestezi altında ve iğne parmak kılavuzluğunda prostattaki nodüle yönlendirilerek alınırken, daha sonra TRUSG yardımıyla biyopsiler alınmaya başlanmıştır.

TRUSG biyopsisi ile hedefe yönelik biyopsilerin yetersizliği ortaya konulup, sistematik biyopsiye geçilmesi olmuştur(216).Sistematik biyopsi ilk olarak Hodge ve ark. Tarafından tarif edilmiştir(217).6 kadranlı standart biyopsi yapılmaktadır. Prostatın her iki lob için orta hattın ve glandın lateralinden eşit uzaklıkta olmak üzere apeks, orta prostat, bazis bölgelerinde alınmaktadır. Zamanla 6 odak biyopsisinin yetersiz olduğu anlaşılmıştır(217-219). Stamey 1995 yılında alınan biyopsilerin laterale kaydırılmasıyla yanlış negatiflik oranının azaldığı görülmüştür.( 220,221-223)Prostat hacmi arttıkça prostat kanser

saptanması oranı azalmaktadır (224,225). Prostatı büyük hastalarda klasik prostat biyopsisi yerine daha fazla parça alınması muhtemeldir. Prostat hacm 50cc altında olan hastalarda 12, 50cc üstü hastalarda 18 adet biyopsi yapılması önerilmektedir(226). Eskew ve ark. Yaptığı çalışmada 50 üstüne 18 kor biyopsi önermişlerdir(227).Biyopsilerdeki örneklemenin artırılmasının tümör derecesini daha doğru ortaya koymaktadır(228). 6 kor ile 12 kor karşılaştırılmasında radikal prostatektomi, materyallerinde gleason skoru uyumu daha yüksektir (%48-%68).Gore ve ark.'nın (229) 10 kor tekniği; klasik sekstant biopsiye ek olarak lateral tabanlı ve bilateral glandın orta ve taban kesimlerinden biyopsileri içermektedir. Yükselen PSA değerleri başta olmak üzere çeşitli faktörler tekrar biyopsi gerekliliğine sebep olmaktadır. Tekrarlanan biyopsi sayısını azaltmak ve prostat kanseri yakalama yüzdesini artırmak için; 8,10,12,21 kor ve üzeri kor içeren biyopsiler önerilebilmektedir (230,231,227,232,233).(şekil 7)



Şekil7. A: 6 kadranlı biyopsi (Hogge ve ark.) B:10 kadranlı biyopsi (Presti ve ark.) C:12 kadranlı sextant biyopsi D:13 kadranlı 5 bölge biyopsisi (Eskew ve ark.)

Hastanın yaşı ve prostat volümü göz önünde bulundurularak alınması gereken biyopsi sayısı Vashi ve Djavan tarafından Viyana Nomogramı olarak belirtilmiştir. Bu nomogram ile %90 oranında kanser saptanması için gerekli olan biyopsi parça sayıları belirtilmiştir (Tablo1).

Boyut (cc)	YAŞ			
	<50	50-60	60-70	>70
20-29	8	8	8	6
30-39	12	10	8	6
40-49	14	12	10	8
50-59	16	14	12	10
60-69	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

Tablo 1: Viyana Normogramı



Bizde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Üroloji kliniğinde 12 kor sistematik biyopsi tekniğini uygulamaktayız. 50cc üzerindeki hastalarda ve re-biyopsi hastalarında 14 kor biyopsi yapmaktayız. Son yıllarda ilk prostat biyopsisinde 18 ve 12 kor biyopsi karşılaştırılmasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. (18 kor- %39,9 ve 12 kor- %38,4)(234,235). Transizyonel zon spesifik biyopsilerin değeri tartışmalı olmakla birlikte, çalışmalar göstermiştir ki bu kesimden biyopsi alınması ilk defa planlanmış prostat biyopsisinde hedef olmamalıdır. Çünkü sadece bu kesimde kanser yakalama olasılığı %1-4'lerdedir (236,237). Fakat ilk biyopsi BPH gelen hastalarda TZ biyopsisinde kanser yakalama oranı %10-15 artmaktadır(238). Sistematik biyopsilerde 50cc üstü prostatlarda TZ biyopsisinde öneren çalışmalar vardır.(238)

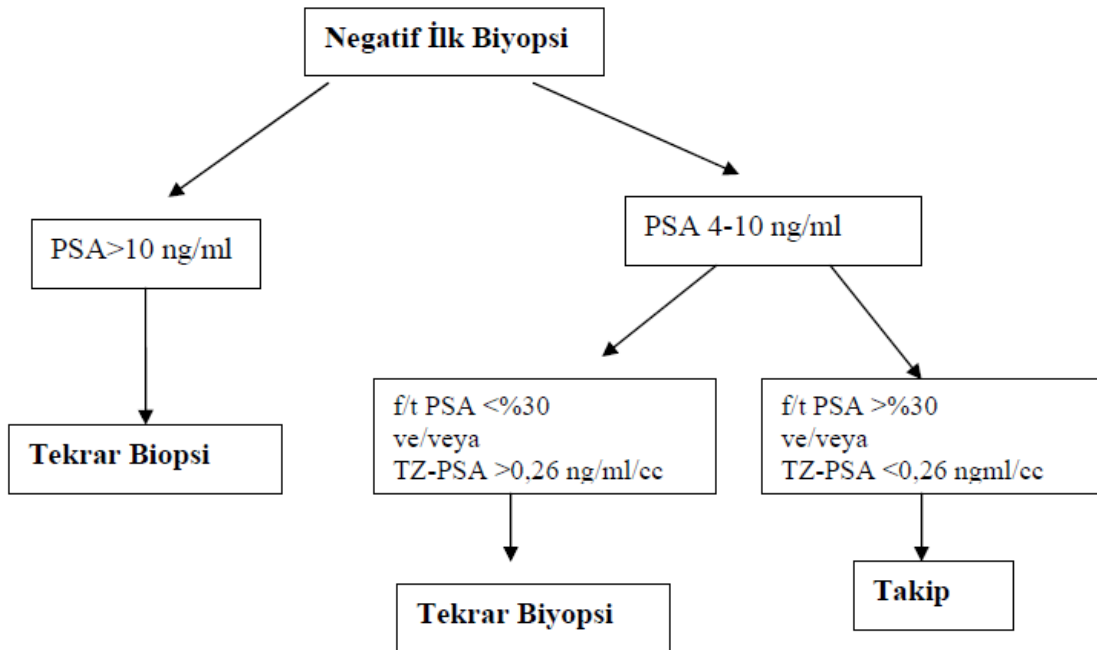
Satürasyon biyopsisi; prostat biyopsi tekniği prostattan en az 20-24 parça alınması ile uygulanır. İlk biyopside kanser saptanma oranı %20-34 arasında değişmektedir(239,240,241). Satürasyon biyopsinin ilk biyopside kanser yakalama oranı anlamlı yükseklik olmaması sebebiyle önerilmez. 2. ve 3. Biyopsilerde satürasyon biyopsisinin diğer sistematik biyopsilere üstünlüğü saptanmış olup, ailesinde kanser hikayesi olanlara, PSA yükselen hastalara tavsiye edilmektedir.(242)

#### **B.5.a. Tekrar Prostat Biyopsisi**

İlk biyopsilerinde kanser tespit edilemeyen hastalara yaklaşım, ürologların her gün karşılaştıkları sorunlardan biridir. Prostat kanserinin multifokal olması ve standart sekstant yöntemle prostat dokusunun çok az bir bölümünün örnekleniyor olması nedeniyle, ilk biyopsileri negatif olan hastalar atlanmış bir prostat kanseri barındırıyor olabilirler. Günümüzde tekrar prostat biyopsilerinde kanser yakalama oranları %10-20 arasında değişmektedir (243,244). Djavan ve ark. 231 hastayı içeren çalışmalarında, ilk biyopsi ve tekrar biyopsi ile yakalanan kanserleri klinik özellikleri, patolojik evreleri, organa sınırlılıkları, seminal vezikül invazyonları açısından incelemişler ve fark olmadığını saptamışlardır (245). Dolayısı ile ilk set biyopsilerin yanlış negatif olma ihtimali ve tekrar biyopside yakalanan kanserlerin klinik olarak önemli oldukları gerçeği birlikte ele alındığında, ikinci set biyopsiye gitme kararını vermekte bir tereddüt yaşanmamalıdır. Günümüzde tekrar biyopsi işleminin verimini artırmak ve tekrar biyopsi kararı vermek için kullanılan bir takım parametreler vardır.

- Prostat Hacmi
- PSA parametreleri
- Prostat intraepitelyal neoplazi (PIN)
- ASAP

Uzzo ve ark. prostat hacmi 50 cc den küçük hastalarda sekstan biyopsi ile %38 kanser yakalanırken, 50 cc den büyük prostatlarda bu oranın %23'e gerilediğini belirtmiş ve prostat hacmi ile kanser yakalama oranları arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir(224). Levine ve ark. ardı ardına yapılan iki sekstant biyopsi ile kanser yakalama oranlarını artırmaya çalışmışlardır. Aynı seansta yapılan iki set biyopsiden, ilk sette kanser yakalama oranlarını, 30ml den küçük prostatlarda %43, 30-50ml arasındaki prostatlarda % 27, 50ml den büyük prostatlarda %24 olarak bulmuşlardır. Aynı bölgeden yapılan ikinci set biyopsileri incelediklerinde ise 50ml den büyük prostatlarda kanser bulma oranlarını daha küçük prostatlardan iki kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir(246). Özellikle serbest PSA oranının ilk biyopsisi negatif olan ve tekrar biyopsilerde kanser tespit edilen hastalarda daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır(247). Ayrıca PSA dansitesi ve transisyonel zon PSA değerleri de tekrar biyopsi kararı vermede değer gösterilmiş iki parametre olarak karşımıza çıkar. Bir diğer PSA parametresi olan PSA velositesi, tekrar biyopside kanser öngörüsün de kullanılabilecek etkili bir parametre olmadığı, daha çok kanserin agresivliğini gösteren bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.(229) Tekrar biyopsi kararı verilirken hastanın içinde bulunduğu kanser anksiyetesi, prostat hacmi, PSA parametreleri çok iyi değerlendirilmelidir. Bunun için Djovan ve ark tekrar biyopsi kararı için bir algoritma geliştirmişlerdir (248) (Tablo-2).



Tablo2. Tekrar biyopsi algoritması

### B.5.b.Prostat Biyopsi Öncesi Hazırlık

### **Antibiyotik Kullanımı**

Profilaktik antibiyotik kullanımı hemen tüm ürologlar ve radyologlar tarafından benimsenmiş bir uygulamadır. Antibiyotik kullanımı gerekliliği literatürde yapılmış, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur. yapılan bir çalışmada 1012 hastaya prostat biyopsi öncesinde 614'üne antibiyotik verilmiş, 404 hastaya verilmemiştir.(249) Enfeksiyona bağlı komplikasyon profilaksi grubunda %3,7, iken almayan grupta %10,3 olarak bulunmuştur. Bununla beraber major enfeksiyöz komplikasyonların oranı antibiyotik verilmeyen grupta yüksek bulunmuştur. Antibiyotik kullanımının gerekliliği konusunda fikir birliği varken, hangi antibiyotiğin ve ne süreyle kullanılacağı çelişkilidir. Avrupa Üroloji derneği klavuzlarının bu konu ile önerisi şu şekildedir. Antibiyotik kullanımı 72 saati geçmemelidir. İlk tercih florokinolon grubu veya trimethoprim-sulfametoksazol olmalıdır; metronidazol kullanımının gerekliliği şüphelidir. Kalp kapağı olan hastalarda biyopsiden en az 30 dakika önce 2gr ampisilin ve 80 mg. Gentamisin parenteral yoldan verilmelidir.(249)

### **Rektum Temizliği**

Biyopsi öncesi lavman şeklinde rektum temizliği, oldukça yaygın bir uygulamadır. Bağırsak temizliğinin 2 amacı vardır. Boş rektumda daha iyi ultrasın değerlendirilmesi olabileceği ve biyopsi sonrası enfeksiyon riskini azaltmak için yapılmaktadır. Lavman ile enfeksiyon komplikasyonunun azalttığı, etkilemediği, arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur(41,42\*250,251). Şuanki bilgiler ışığında biyopsi öncesinde rektum temizliği hakkında kesin veriler yoktur.

### **Antikoagulan Tedavi**

Çok yaygın pratik uygulamada biyopis öncesi antikoagulan tedavinin kesilmesi yönündedir. Trombosit fonksiyonlarını bozmasından dolayı asetil salisilik asitin biyopsiden 7-10 gün önce kesilmelidir. Warfarin ise biyopsiden birkaç gün önce kesilmelidir(252). Bu sırada antikoagulan tedavi düzenlemesi tedaviyi başlatan hekimle konsulte edilerek düzenlemesinde fayda vardır. Asetil salisilik asit ve NSAİ kullanan hastalarda biyopsi sonrasında kanamayı arttırıcı bir çalışma yoktur. Tam tersine düşük doz (75-100mg) asetil salisilik asitin biyopis sonrası kanamayı arttırmadığına dair çalışmalar vardır(253,254). Warfarin kullanana hastalarda INR 2,2 değerinin altında olması gerektiğini bildiren yayınlar vardır.(255)

### **Biyopsi Sırasında Anestezi/Analjezi Uygulaması**

Prostat biyopsisi hastalar açısından ağrılı bir işlemdir. Hastalar biyopsi sırasında %15-85 aralığında geniş bir sklada ağrı belirtmişlerdir( 256,257,258). İşlem öncesinde anksiyeteninde ağrı etkileyen bir faktör olduğu unutulmamalıdır. Prostat biyopsisinde ağrı ve rahatsızlığı

gidermek amacıyla pek çok yöntem kullanılmıştır. Bunlar rektal lidokainli jel, lidokain-prilokainli jel, lidokainli supozituar, lidokainli jel+DMSO, periprostatik sinir blokajı, pudental blok ,NSAİ ilaçlar, tramadol,propofol, midozolam, azot oksit olarak özetlenebilir (259-268).Bu yöntemler arasında en yaygın uygulananı periprostatik sinir blokajı, rektal jel uygulamasıdır.Periprostatik sinir blokajı daha etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir (259,260,267) .Periprostatik sinir blokajı ilk kez Nash ve arkadaşları tarif etmişlerdir. Prostat damar sinir paketinin pelvis pleksustan kaynaklanan duyuşal liflerin bloke edilmesi esasına dayanır( 254).Prostat ve v.seminalisin birleştiği açrya %1'lik lidokain 5ml yapılması ile yapılır.Prostat apeksine infiltrasyon uygulanabilir(261,267).

Prostat biyopsisi sırasında ağrının 2 temel kaynağı vardır. Ultason probunun rektum sfinkterine basıya bağlı ağrı, diğeri biyopsi sırasında iğne girişleridir.Periprostatik sinir blokajının sfinkterdeki ağrıya etkisi azdır.Lokal anestezi uygulamasına bağlı özđü komplikasyon bildirmemiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

2006-2012 yılları arasında PSA'sı 4-10ng/dl arasında değişen, 45-80 yaşları arasında üroloji servisimizde TRUSG yapılan 263 hasta değerlendirildi. Hastaların patoloji sonuçlarına göre 195 hastanın BPH, prostat kanseri gelen 68 hastanın biyopsi ve labaratuvar bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaya veya yakınına biyopsi için "onam formu" okutulup doldurtuldu, hem hasta hem de işlemi yapan hekim tarafınca imzalandı. Antikoagülan yada antiagregan ilaç kullanan hastaların bu tedavileri, ilgili branşların uzmanlarıyla konsulteedilerek biyopsiden bir hafta önce kesildi. Biyopsiden ikir gün önce ve biyopsi günü profilaktik antibiyotik olarak ciprofloksasin 500mg tb, 1x1 pozolojisinde kullanıldı. Biyopsiden 1 saat önce Libalaks 10gr supp.lavman ile rektal temizlik yapıldı. Anestezik olarak periprostatik blokaj, lidokainli rektal jel uygulandı ve 15 dakika beklendi. Sol lateral dekübit pozisyonunda, lokal antiseptik temizliğin ardından, LOGIQ 200 ve BK Ultrawiew 800 model transrektal probu ile ilk önce TRUSG yapıldı. Transvers ve sagital planlarda boyut ölçümleri yapıldı ve elipsoid yöntemle hacim hesaplandı. Hipoekoik alanlar görüntülendi ve tüm görüntülü veriler yazıcıdan çıkarılıp hastanın dosyasına eklendi. Daha sonra periferik zon'un Apex, Mid(Orta), baselden lateral ve medial olmak üzere standart 12 adet biyopsi alındı. Hipoekoik alanlardan ayrıca biyopsi alınmadı. Herhangi bir nedenle ikinci kez biyopsi endikasyonuyla biyopsi yapılan hastalardan Transizyonel zon dahil olmak üzere en az 14 kor biyopsi alındı. Hastaların sağ lobtan biyopsi alındıktan sonra kandan serum PSA'sı ölçüldü(PSA2), sol lobtan biyopsi yapıldıktan sonra serum PSA'sı (PSA3) tekrar ölçüldü. Prostat biyopsi bittikten sonra 30 dk (PSA4) ve 24 saat sonra serum PSA (PSA5) ölçüldü. Ağrı yada tansiyon değişikliği (hipotansiyon, hipertansiyon, vaso-vagal senkop), anjina pectoris gibi beklenmedik durumlarda biyopsi işlemi sonlandırıldı ve bu sebeple 10 kordan daha az biyopsi alınan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İğne olarak 18 G 21 cm otomatik atımlı iğne kullanıldı. Biyopsi spesmenleri, tek tek alındıkları kordlara göre isimlendirilip %10'luk formalin içerisinde Eppendorf tüplerinde saklanarak patoloji laboratuvarına aynı gün gönderildi. Biyopside değerlendirilen diğer parametrelerin yanısıra herhangi bir korda gözlemlenen perinöral invazyon, tümör yüzdesi, tümör boyutu, rapor edildi. Patolojik değerlendirme Necnettin Erbakan üniversitesi patoloji bölümünde değerlendirildi. Hastalar patoloji raporuna göre BPH ve prostat kanseri 2 gruba ayrıldı. İki grup yaş, PSAD, sPSA%, biyopsi sırasında ölçülen PSA2,3,4,5 prostat hacimi, istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Prostat kanseri grubu Gleason skoru, biyopsi alınan kor sayısı, kanser pozitif kor sayısı, pozitif kor lokalizasyonu, korlardaki tümör yüzdesi, perinöral invazyon bulgularıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package For Social Sciences)

kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında pairs testi, değerlerin ilişkilerini değerlendirmek için pierson korelasyon testi, roc eğrisi testi ve çoklu logistic represyon modeli kullanıldı.  $P<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda hastaların toplam sayısı 263'dü. Hastaların yaş ortalaması 63,12 (46-81), ortalama PSA 6,92 ngr/dl, ortalama prostat hacmi 47,85 (15-130),sPSA 1,4 ng/dl, %sPSA 0,17 (0,01-0,85), ortalama PSAD 0,17 (0,05-0,92)'dir (tablo-3). Patoloji sonucu BPH gelen toplam hasta sayısı 195'di. Hastaların ortalama yaşı 62,8 (47-81), ortalama PSA 6,8 ng/dl, prostat hacmi 50,7ml (15-130),sPSA 1,5 ngr/dl, %sPSA 0,19 (0,01-0,85), PSAD 0,16 (0,5-0,92) 'dir(tablo-4). Patoloji sonucu prostat kanseri gelen toplam hasta sayısı 68'di. Ortalama yaşı 63,7 (46-80), ortalama PSA 7,2ngr/dl, prostat hacmi 39,7ml (19-96), sPSA 1,1 ngr/dl, %sPSA 0,11 (0,02-0,31), PSAD 0,20 (0,09-0,45)'dir (tablo-5,6).

Tablo-3 PSA 4-10 ngr/dl arasında değişen bütün hastalar

Hasta değerleri	Sayı	Minimum değer	Maksimum değer	ortalama
yas	263	46	81	63,12
psa	263	4,00	10,00	6,9247
sPSA	263	,04	4,50	1,4009
prhacim	263	15,00	130,00	47,8582
%SPSA	263	,01	,85	,1762
PSAD	263	,05	,92	,1738

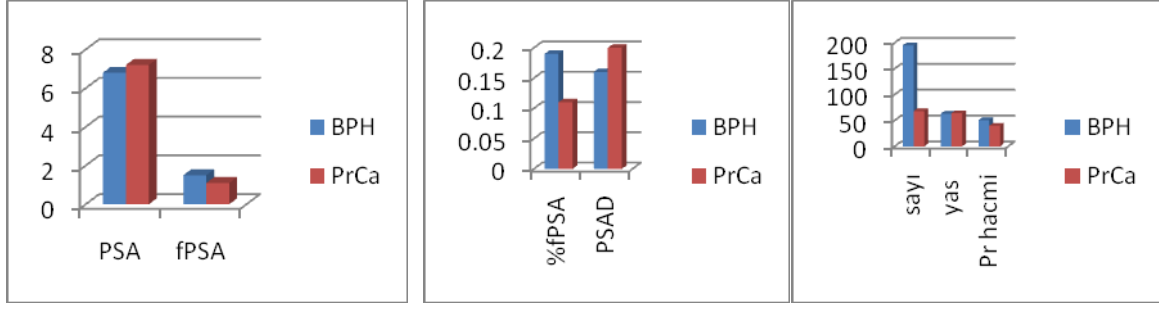
Tablo-4 PSA 4-10 ngr/dl arasında değişen BPH'lı hastalar

Hasta Değerleri	Sayı	Minimum değer	Maksimum Değer	ortalama
yas	195	47	81	62,88
psa	195	4,00	10,00	6,8092
sPSA	195	,04	4,00	1,5042
prhacim	195	15,00	130,00	50,7098
%SPSA	195	,01	,85	,1988
PSAD	195	,05	,92	,1631

Tablo-5 PSA 4-10 ngr/dl arasında değişen Prostat kanserli hastalar

Hasta Değerleri	Sayı	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama
yas	68	46	80	63,79
psa	68	4,40	10,00	7,2559
sPSA	68	,20	5,50	1,1049
prhacim	68	19,00	96,00	39,7647
%SPSA	68	,02	,31	,1115
PSAD	68	,09	,45	,2046

Tablo 6a,b,c:BPH ve Prca PSA, sPSA, %sPSA,PSAD, yaş,sayı, Pr. Hacmi oranlarının karşılaştırılması



Prostat kanseri gelen hasta grubunda ortalama gleason skoru 6,3 (4-9), hastaların ortalama tümörlü kor sayısı 3,28 (1-12), tümör yüzdesi %25,3 (80-10), PNİ 27 hastada pozitif, diğer hastalarda negatiftir. PSA değeri 4 -10 ng/dl arasında değişen BPH'lı hastalarda ortalama PSA1 :6,8ngr/dl , PSA2: 56,1 ng/dl(sağ taraf biyopsi sonrasında) , PSA3: 67,8ngr/dl (sol taraf biyopsi sonrasında), PSA4:52,9 ngr/dl (biyopsi bittikten 30 dk sonra), PSA5:25,8 ngr/dl (biyopsiden 24 saat sonra)'dir (tablo7,8).

Tablo 7: BPH'lı hastaların PSA değişimleri

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Base psa	6,8294	1,56551	,13375
Psa2	56,1737	44,90549	3,83653
Psa3	67,8577	48,02431	4,10299
Psa4	52,9811	42,76073	3,65330
Psa5	25,8891	21,32104	1,82158

Tablo-8: BPH Hastaların PSA değişim oranlarının İstatistiksel karşılaştırılması

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Base psa - Psa2	-49,34431	44,74504	3,82283	-56,90418	-41,78443	-12,908	136	,000
Base psa - Psa3	-61,02825	47,90524	4,09282	-69,12205	-52,93445	-14,911	136	,000
Base psa - Psa4	-46,15168	42,69518	3,64769	-53,36522	-38,93814	-12,652	136	,000
Base psa - Psa5	-19,05971	21,11407	1,80390	-22,62702	-15,49239	-10,566	136	,000
Psa2 - Psa3	-11,68394	26,00187	2,22149	-16,07707	-7,29081	-5,260	136	,000
Psa2 - Psa4	3,19263	31,26221	2,67091	-2,08926	8,47452	1,195	136	,234
Psa2 - Psa5	30,28460	36,88833	3,15158	24,05215	36,51705	9,609	136	,000
Psa3 - Psa4	14,87657	22,51291	1,92341	11,07291	18,68023	7,734	136	,000
Psa3 - Psa5	41,96854	39,67052	3,38928	35,26603	48,67105	12,383	136	,000
Psa4 - Psa5	27,09197	33,08538	2,82667	21,50205	32,68189	9,584	136	,000

Patoloji sonucu BPH gelen hastalarda PAS1-2-3-4-5 değerlerini Paired Difference Testi ile değerlendirdiğimizde PSA2/4 arasında istatistiksel olarak anlam yokken, diğer gruplar arasında PSA değişimi arasında fark vardır (tablo-8).



Patoloji sonucu prostat kanseri gelen grupta, ortalama PSA1: 7,2ngr/dl, PSA2: 49ngr/dl (sağ taraf biyopsisi sonrası), PSA3: 65 ngr/dl (sol taraf biyopsisi sonrası), PSA4: 53,5 ngr/dl (biyopsiden 30 dk sonra), PSA5: 18,5 ngr/dl (biyopsiden 24 saat sonra)'dir (tablo-9,10).

Tablo-9: PrCa hastaların PSA değişimleri

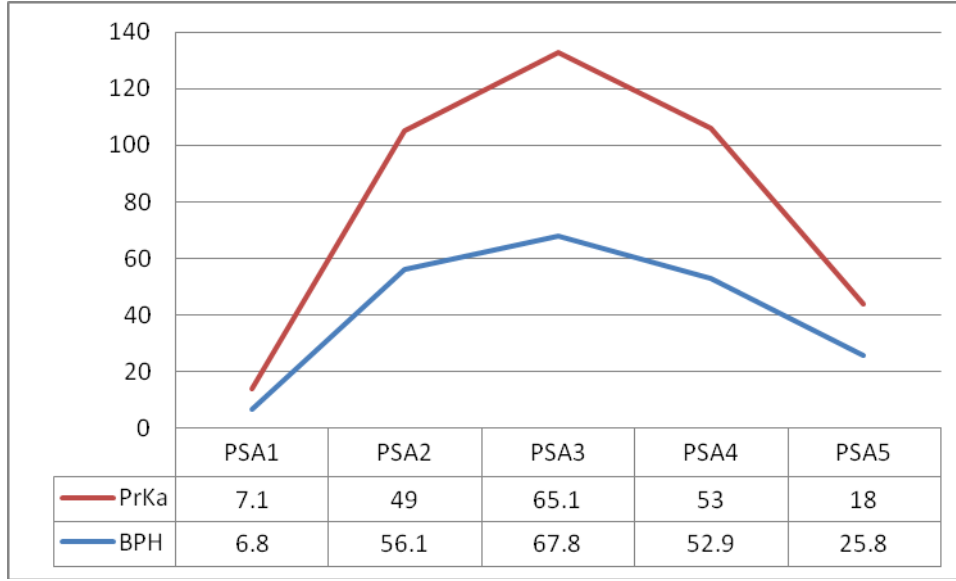
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Base psa	7,1628	1,65515	,25241
Psa2	49,0465	41,69687	6,35871
Psa3	65,1977	50,55861	7,71012
Psa4	53,5977	45,80728	6,98554
Psa5	18,5442	11,19012	1,70648

Tablo-10: PrCa Hastaların PSA değişim oranlarının İstatistiksel karşılaştırılması

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
Base psa - Psa2	-41,88372	42,13075	6,42488	-54,84965	-28,91779	-6,519	42	,000
Base psa - Psa3	-58,03488	51,04725	7,78463	-73,74491	-42,32486	-7,455	42	,000
Base psa - Psa4	-46,43488	46,24639	7,05251	-60,66742	-32,20234	-6,584	42	,000
Base psa - Psa5	-11,38140	11,63714	1,77465	-14,96278	-7,80001	-6,413	42	,000
Psa2 - Psa3	-16,15116	37,24224	5,67939	-27,61263	-4,68969	-2,844	42	,007
Psa2 - Psa4	-4,55116	39,75771	6,06299	-16,78678	7,68446	-,751	42	,457
Psa2 - Psa5	30,50233	35,50311	5,41417	19,57608	41,42857	5,634	42	,000
Psa3 - Psa4	11,60000	18,27634	2,78712	5,97537	17,22463	4,162	42	,000
Psa3 - Psa5	46,65349	43,00718	6,55853	33,41783	59,88915	7,113	42	,000
Psa4 - Psa5	35,05349	38,55663	5,87983	23,18751	46,91947	5,962	42	,000

Prostat kanseri gelen grupta PSA1/2/3/4/5, Pair Difference testi ile karşılaştırıldı. PSA2-4 arasında istatistiksel fark yokken, diğer gruplar arasında PSA değişimi sırasında fark izlendi(tablo-10).

Tablo10: BPH ve PrCa'lı hastaların PSA değişimi



Konya ve çevresindeki prostat biyopsisi yaptığımız bu hastaların PSAD ve %sPSA değeri göze alınarak tanı testi olarak kullanılabilirliği incelendik.

Konya'daki PSA 4-10 ngr/dl arasında değişen hastaları literatür eşliğinde, çevresel faktörlerin, genetiğin etkisinin PSAD ve %sPSA değerine etkisini araştırdık.

Tablo 11:PSAD tanı testinin aralığı:

			%95 Güven Aralığında	
Alan	Standart Hata	Anlamlılık	Alt sınır	Üst sınır
,698	,040	,000	,620	,775

Roc eğrisinin altında kalan toplam alan 0,698 olduğundan PSAD tanı testinin yüksek bir ayırım yeteneğine sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca standart hata değeri <0,05 olduğu için test sonuçlarının güvenilir olduğu saptanmıştır(tablo11).

Tanı testine ilişkin Farklı kesim noktalarına ait duyarlılık(sensitivity) ve yanlış pozitif oranı (1-specificity) değerleri aşağıda verilmiştir. 0,1635 değeri PSAD tanı testi için kesim noktası olarak bulunmuştur. Bu değer göz önüne alındığında; PSAD testinin Duyarlılığı; %71, Özgüllüğü: %63, Pozitif Prediktif Değeri (PPD): %38, Negatif Prediktif Değeri (NPD): %87'dir (tablo12).

Tablo 12: PSAD göre hastaların BPH ve PrCa karşılaştırılması

PSAD : 0,1635		patoloji		toplam
		BPH	PrKa	
<0,1635	BPH	123	20	143
>0,1635	PrKa	72	48	120
Toplam		195	68	263

Hastaların %sPSA değerlerini göz önüne alarak ROC eğrisi ile değerlendirdiğimizde; Roc eğrisinin altında kalan toplam alan 0,784 olduğundan %sPSA tanı testinin yüksek bir ayırım yeteneğine sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca standart hata <0,05 olduğu için test sonuçlarına güvenilir olduğu saptanmıştır (tablo-13).

Tablo-13:%sPSA tanı testinin aralığı:

			%95 Güven Aralığında	
Alan	Standart Hata	Anlamlılık	Alt sınır	Üst sınır
,784	0,035	,000	,715	,853

Tanı testine ilişkin farklı kesim noktalarına ait duyarlılık(sensitivity) ve yanlış pozitif oranı (1-specificity) değerleri aşağıda verilmiştir. 0,1420 değeri sPSA/psa tanı testi için kesim noktası olarak bulunmuştur. Bu değer göz önüne alındığında; testin duyarlılığı:%80, özgüllüğü: %68 ,PPD: %45, NPD: %91 olarak hesaplanmıştır. Test PSAD göre daha kuvvetli bir testtir (tablo14).

Tablo 14: %sPSA göre hastaların gruplandırılması				
%sPSA: 0,142		Patoloji		Toplam
		BPH	PrKa	
>0,142	BPH	134	13	147
<=0,142	PrCa	61	55	116
Toplam		195	68	263

Tablo-15: Çoklu logististic regresyon modeli yaş, psa, sPSA, prhacmi, %sPSA ve psad değişkenleri karşılaştırılması

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Yas	,032	,021	2,249	1	,034	1,033
PSA	,077	,103	,552	1	,458	1,080
sPSA	-,035	,117	,088	1	,766	,966
prhacim	-,029	,014	4,243	1	,039	,972
%sPSA	-13,531	2,899	21,782	1	,000	,000
PSAD	-,570	2,323	,060	1	,806	,565

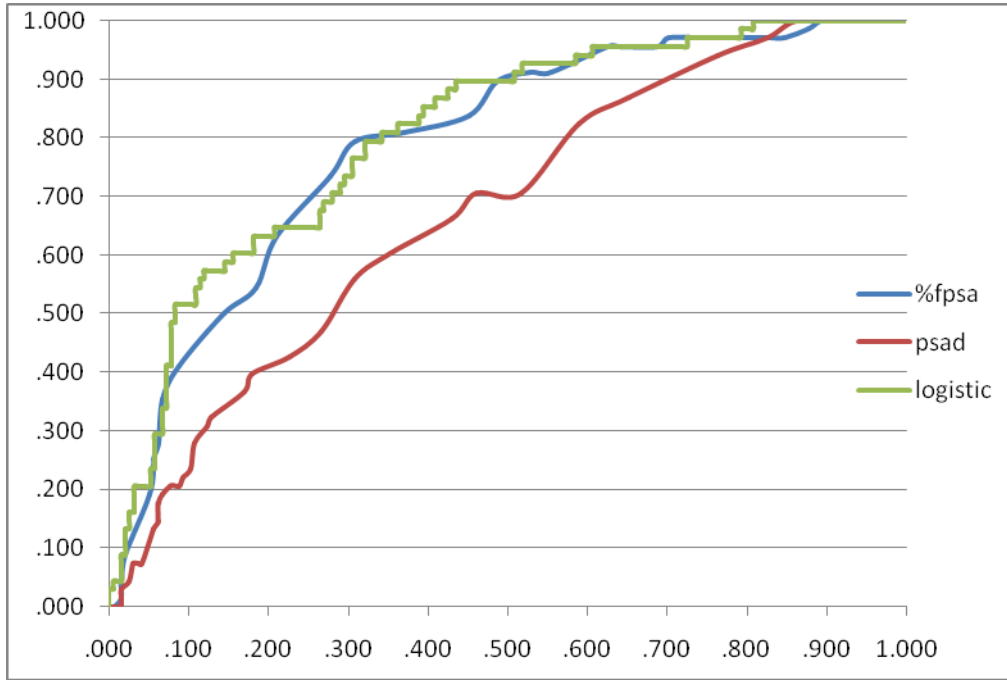
Çoklu logististic regresyon modeli yaş, psa, sPSA, prhacmi, %sPSA ve psad değişkenlerini içerecek şekilde kurulmuştur. Oluşturulan modele ilişkin logistic regresyon değişkenleri modelde; oluşturulan modele ilişkin logistic regresyon analizi sonucunda yaş, prostat hacmi ve %sPSA anlamlı bulunmuştur.(  $p < 0.05$ ) Diğer değişkenler anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar altında; prostat kanser erken tanısında hastanın yaşı, prostat hacmi, %sPSA daha çok öne çıkmaktadır (tablo-15). Çoklu logistic regresyon testinde ROC eğrisinin toplam altında kalan değeri 0,804 olduğu için ayırım testi için yüksek bir değerliliğe sahiptir. Tanı testine ilişkin Farklı kesim noktalarına ait duyarlılık(sensitivity) ve yanlış pozitif oranı (1-specificity) değerleri aşağıda verilmiştir. 0,28 değeri Çoklu logistic regresyon testi için kesim noktası olarak bulunmuştur. Bu değer göz önüne alındığında; testin duyarlılığı:%80, özgüllüğü: %70, PPD: %41, NPD: %86 olarak hesaplanmıştır(tablo-16).

Tablo-16: Çoklu logististic regresyon modeline göre hastaların sınıflandırılması

ÇLRT : 0,28		patoloji		toplam
		BPH	PrKa	
	>0,28 BPH	126	20	146
	<=0,28 PrKa	69	48	117
Toplam		195	68	263

ROC eğrisini %sPSA, PSAD ve Logistik testini değerlendirerek çizilen grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 17: ROC eğrisi



PSA 4-10 ngr/dl arasındaki hastaların PSA değerini 4,00-6,00 ngr/dl, 6,01-8,0 ngr/dl, 8,01-10,00 ng/dl olmak üzere 3 gruba ayırdık. bu gruplarla, PSA deriverlerini, patoloji, %sPSA, PSAD ile ilişkisini araştırdık.

Hastaların PSA aralığına göre yaş,PSA,sPSA,pr hacmi, %sPSA, PSAD, Patolojisine göre ayrımı, PrCa'lı hastalarda %kadran, %tm, PNI değerlendirilmesi aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir. (tablo-18-19-20)

Tablo-18: PSA 4-6 ngr/dl arasında değişen hastaların genel değerlendirilmesi (78 hasta BPH,25 hasta PrKa)

PSA 4-6 Ngr/dl	sayı	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yas	103	46	80	62,98	7,602
psa	103	3,00	6,00	5,0202	,82113
sPSA	103	,20	3,00	,9783	,55112
prhacim	103	15,00	100,00	45,3495	17,31015
%SPSA	103	,04	,53	,1961	,10610
PSAD	103	,05	,92	,1503	,12797
KADRAN	25	1	9	3,43	2,177
%KADRAN	25	,08	,67	,3414	,17914
% TM	38	,00	,80	,2355	,28520
pni	5				

Tablo-19: PSA 6-8 ngr/dl arasında değişen hastaların genel değerlendirilmesi (60 hasta BPH,15 hasta PrKa)

PSA 6-8 Ngr/dl	Sayı	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yas	78	48	78	63,86	7,180
psa	78	6,10	8,00	7,0679	,61739

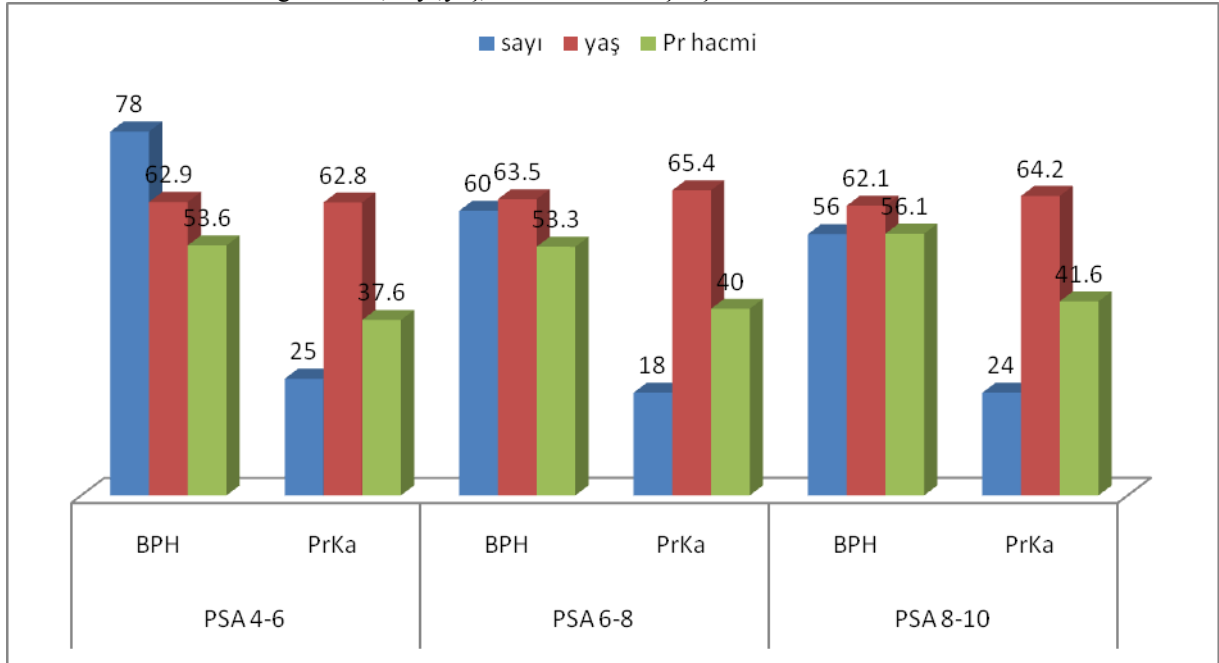
sPSA	78	,04	8,00	1,6578	1,73229
prhacim	78	19,00	112,00	48,5513	17,57924
%SPSA	78	,01	,39	,1706	,08757
PSAD	78	,06	,37	,1647	,06755
KADRAN	18	1	12	3,89	2,597
%KADRAN	18	,08	1,00	,2957	,21578
% TM	18	,00	,70	,2667	,24785
pni	9				

Tablo-20: PSA 8-10 ngr/dl arasında değişen hastaların genel değerlendirilmesi(56 hasta BPH,24 hasta PrKa)

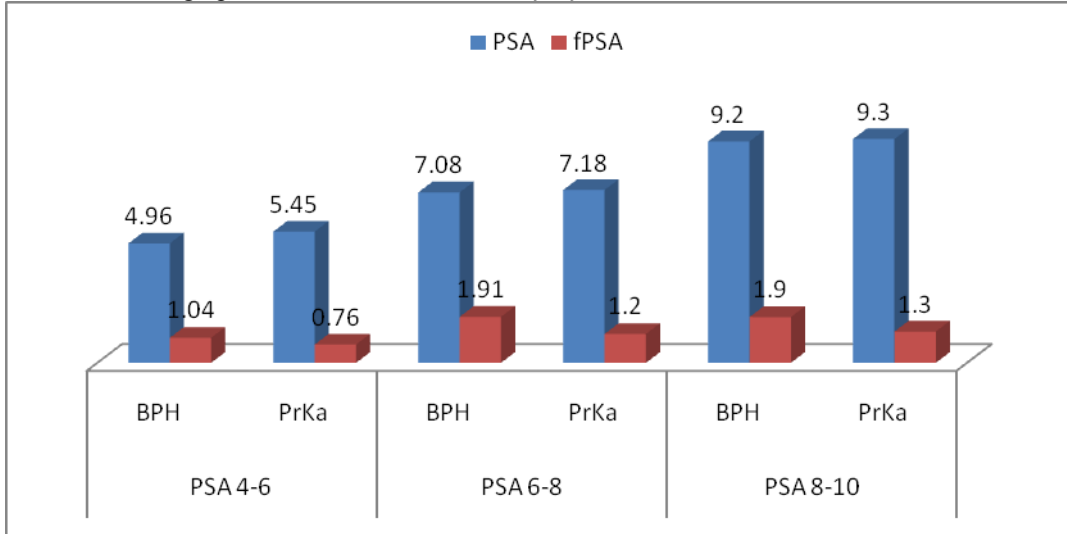
PSA 8-10 ngr/dl	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
yas	80	48	81	62,65	7,705
psa	80	8,10	10,80	9,2125	,70807
sPSA	80	,20	10,50	1,7036	1,79685
prhacim	80	20,00	130,00	50,3671	21,49310
%SPSA	80	,02	,85	,1568	,10935
PSAD	80	,07	,45	,2130	,08897
KADRAN	24	1	12	4,06	2,361
%KADRAN	24	,08	,90	,3210	,21199
% TM	24	,00	,70	,2061	,23742
pni	13				

PSA gruplarını BPH, PrKa olmak üzere 2 gruba ayırıp, verileri tablo üzerinde değerlendirilmesi aşağıda belirtilmiştir. (tablo 21-22-23)

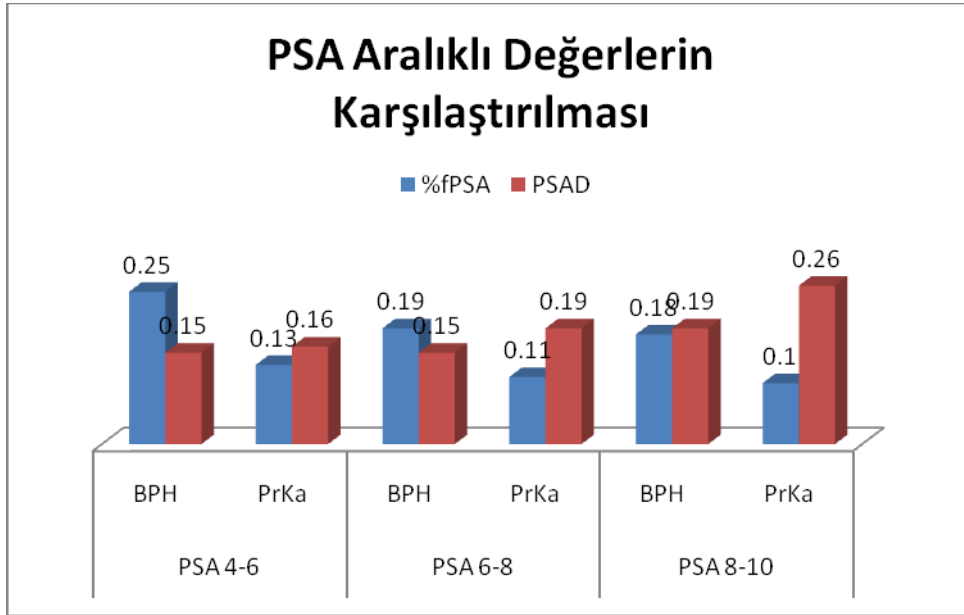
Tablo 21: PSA aralıklı değerlerinin, sayı,yaş, Pr hacminin karşılaştırılması



Tablo 22: PSA aralıklı grupların, PSA ve sPSA'nin karşılaştırılması



Tablo 23: PSA aralıklı grupların %sPSA ve PSAD'nin karşılaştırılması



Tablo 24: Aralıklı PSA gruplarını gleason skoru ile ilişkisini gösterilmesi

Patoloji (gleason skoru)	psa kategori			Total
	4,0-6,0	6,01-8,01	8,01-10,0	
6 altı	5	2	5	12
6	18	9	11	38
7	2	6	5	13
7 üstü	0	1	4	5
Total	25	18	25	68

Tablo 25:PSA gruplarının gleason skoru ile istatistiksel değerlendirilmesi

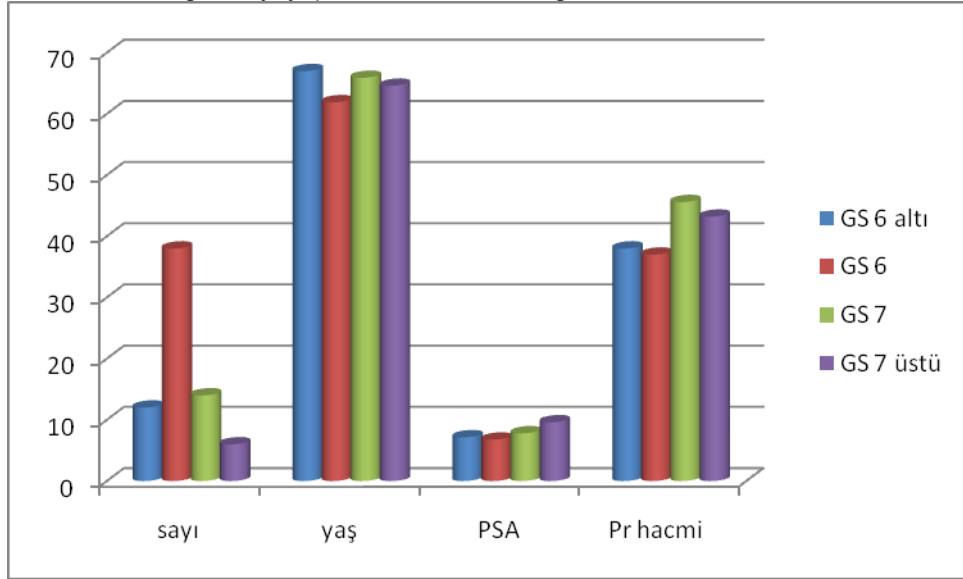
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	12,227 <sup>a</sup>	8	,141
Likelihood Ratio	13,480	8	,096
Linear-by-Linear Association	3,085	1	,079

Gleason skoru ile PSA gruplarının ilişkisi Chi-Square testi ile değerlendirdik. Gleason skoru ile PSA aralıklı değerleri arasında ilişki izlenmedi. PSA 4-10 ngr/dl arasında değişen hastalarda PSA'nın yüksek ya da düşük gelmesi ile tümör agresifliği hakkında korelasyon tespit edemedik. PSA gruplarında prostat kanseri olan hastaların yaş, PSA, sPSA, %sPSA, Pr. Hacmi, PSAD, tümör kadran sayısı, tümör yüzdesi, PNI pozitifliği, gleason skoruna göre sınıflandırdık.

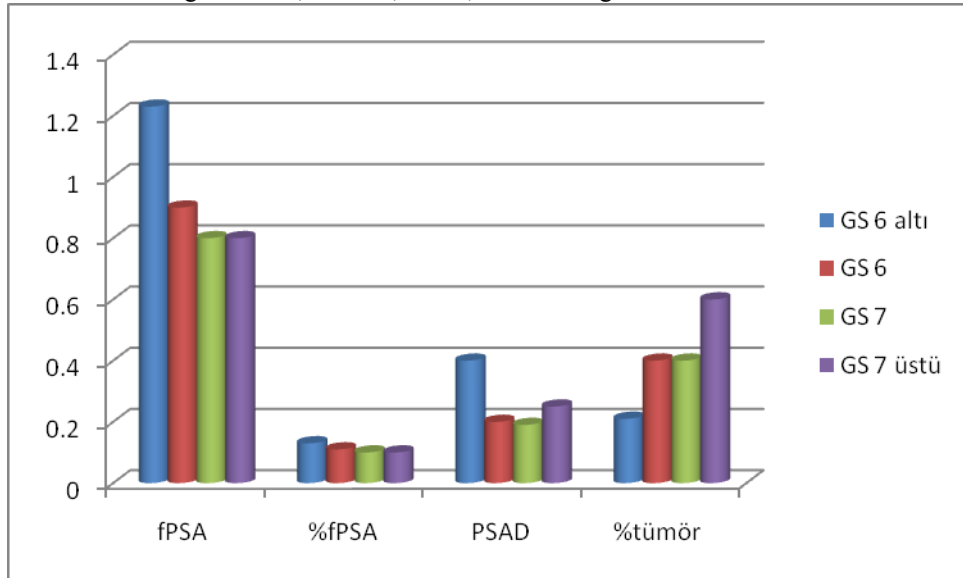
PSA 4,0-6,0 ngr/dl grubundaki toplam 25 hastada ortalama değerler incelendiğinde; ortalama yaş:63,4yıl, PSA:6,9ngr/dl, sPSA:0,9ngr/dl, prostat 40,2 ml, %sPSA %0,11 , PSAD: 0,29 , tümör kadran sayısı: 3,7 , tümör yüzdesi 2 hastada belirtilmemiş, ortalama %39, 5 hastada PNI pozitif, 5 hastada Gleason skoru 6'nın altı, 19 hastada gleason skoru 6, 2 hastada gleason skoru 7 geldi (tablo 26-27). PSA 6,01-8,0 ngr/dl arasında değişen grupta toplam 18 hastada ortalama değerler incelendiğinde; ortalama yaş:63,09, PSA:7,2 ngr/dl , sPSA:0,9 ngr/dl , prostat hacmi40,6ml,%sPSA:0,11,PSAD:0,19, tümörlü kadran sayısı;3,7 , tümör kadran yüzdesi:%39 ,PNI 8 hastada pozitif izlendi, 2 hasta gleason skoru 6'nın altı, 9 hastada gleason skoru 6, 6 hastada gleason skoru 7, 1 hastada gleason skoru 7'nin üstü geldi(tablo 26-27). PSA 8,01-10 ngr/dl arasında değişen grupta toplam 25 hastada ortalama değerler incelendiğinde; ortalama yaşı 63,6, PSA:9,1 ngr/dl, sPSA:1,5 ngr/dl, prostat hacmi 50,6ml, %sPSA : 0,11, PSAD:0,21, tümörlü kadran sayısı;3,7 , tümör kadran yüzdesi:%40 , PNI 13 hastada pozitif izlendi, 4 hasta gleason skoru 6'nın altı, 11 hastada gleason skoru 6, 5 hastada gleason skoru 7, 4 hastada gleason skoru 7'nin üstü geldi(tablo 26-27).



Tablo 26: Gleason skoruna göre sayı,yaş,PSA, Pr hacminin değerlendirilmesi



Tablo 27: Gleason skoruna göre sPSA, %sPSA,PSAD,%tm'nin değerlendirilmesi



PSA gruplarına göre 3 gruba ayırdığımız hastaları PSA, sPSA, PSAD, %sPSA, ,gleason skoru, PNI pozitifliği, %tm, pr hacmi göre ayrıntısıyla inceledik. PSAD, Hastalarda gleason skoru arttıkça PSAD, %sPSA değeri etkilenmesi, biyopsi tek bir materyalinde tümör yüzdesinin yüksek olması %sPSA , PSAD etkilenmesini, tümörlü kadran sayısının fazlalığı ile PSAD ve %sPSA etkilenmesi, kadran sayısı ve tümör yüzdesinin fazlalığı ile PSAD ve %sPSA etkilenmesi, PNI (+) ile gleason skoru arasında ilişkini araştırdık.

Tablo-28: PSA deriverlerinin birbirleriyle istatistiksel olarak karşılaştırılması

		psa	sPSA	prhaci m	%SPS A	PSAD	%KAD RAN	% TM	pni	yas	pat
psa	P.C.	1	,241*	,152	-,236	,526**	,167	,097	,260*	,078	,315**

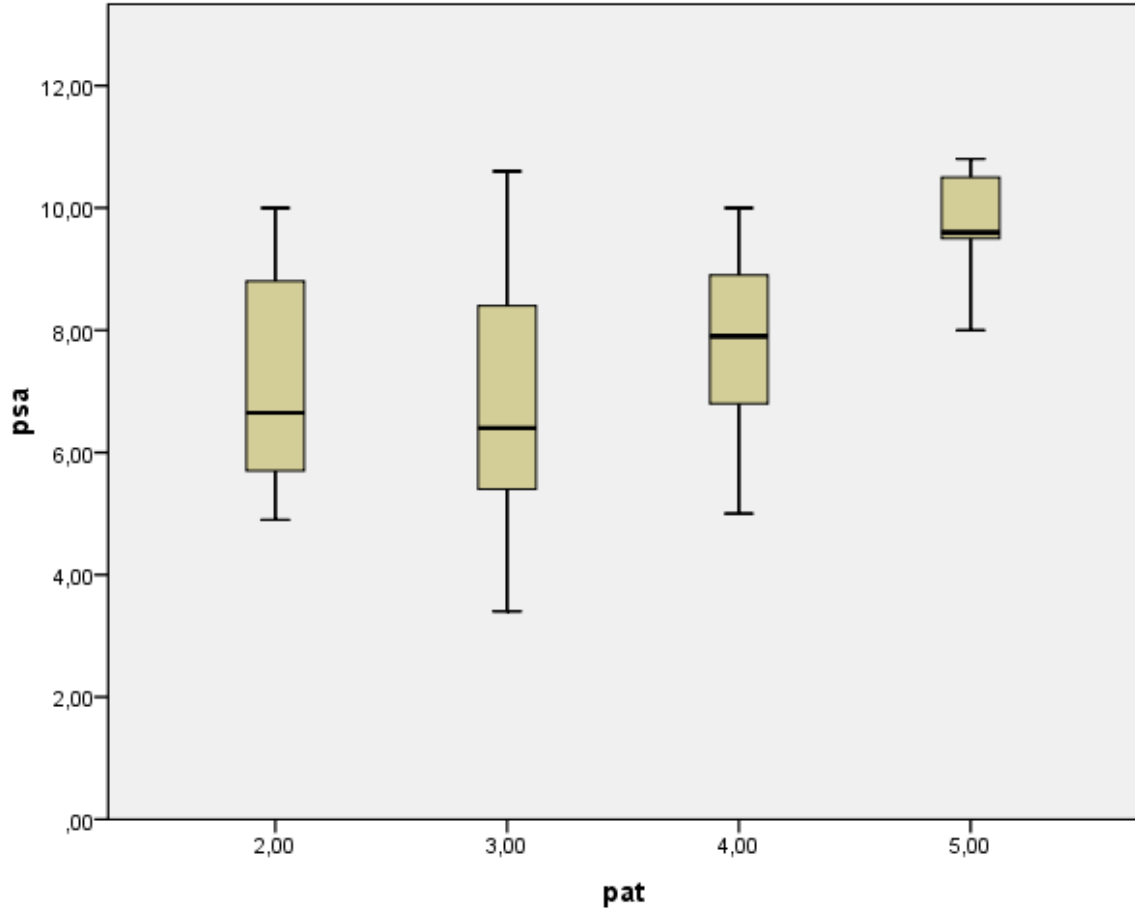
	Sig. (2-tailed)		,048	,215	,052	,000	,470	,447	,038	,527	,009
sPSA	P.C.	,241*	1	-,003	,121	,191	-,207	,183	,236	,234	,165
	Sig. (2-tailed)	,048		,978	,324	,119	,367	,151	,060	,055	,179
prhacim	P.C.	,152	-,003	1	,276*	-,670**	-,137	-,152	-,019	,013	,156
	Sig. (2-tailed)	,215	,978		,023	,000	,555	,234	,881	,914	,205
%SPSA	P.C.	-,236	,121	,276*	1	-,356**	-,037	-,149	-,135	,119	-,155
	Sig. (2-tailed)	,052	,324	,023		,003	,872	,245	,288	,335	,208
PSAD	P.C.	,526**	,191	-,670**	-,356**	1	,115	,165	,150	,006	,025
	Sig. (2-tailed)	,000	,119	,000	,003		,620	,197	,237	,960	,837
%KADRAN	P.C.	,167	-,207	-,137	-,037	,115	1	-,136	,255	-,050	,038
	Sig. (2-tailed)	,470	,367	,555	,872	,620		,569	,277	,829	,869
% TM	P.C.	,097	,183	-,152	-,149	,165	-,136	1	,106	,039	-,118
	Sig. (2-tailed)	,447	,151	,234	,245	,197	,569		,407	,761	,357
pni	P.C.	,260*	,236	-,019	-,135	,150	,255	,106	1	,073	,398**
	Sig. (2-tailed)	,038	,060	,881	,288	,237	,277	,407		,567	,001
yas	P.C.	,078	,234	,013	,119	,006	-,050	,039	,073	1	-,009
	Sig. (2-tailed)	,527	,055	,914	,335	,960	,829	,761	,567		,940
pat	P.C.	,315**	,165	,156	-,155	,025	,038	-,118	,398**	-,009	1
	Sig. (2-tailed)	,009	,179	,205	,208	,837	,869	,357	,001	,940	

PSA deriverlerinin birbirleriyle ilişki değerlendirilmesi yapıldı. İlişki değerlendirilmesi için Pearson korelasyon testi yapıldı. Sonuçlara göre; hasta yaşı, prostat hacmi, tümör yüzdesi,

tümörlü kadran sayısı, gleason skoru ile PSAD ve %sPSA arasında bir ilişki izlenmedi. PSAD ve %sPSA kanser hakkında erken tanıda bilgi vermesine rağmen prostat kanserinin evresi hakkında bir bilgi vermemektedir. Prostat biyopsi materyalinde tümör yüzdesini yükselmesi ya da pozitif kadran sayısının artması ile PSAD, %sPSA, PSA, sPSA arasında bir ilişki olmadığı saptandı. Tablo:28’de tüm sonuçlar değerlendirildiği için, doğal olarak PSAD ile PSA arasında, PSA ile %sPSA, sPSA ile %sPSA, Pr hacmi ile PSAD arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.

Tablo 28 ‘de Patoloji sonucu ile PNİ arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilmiştir. PNİ pozitifliği olan hastalarda patolojik evre, negatif hastalara göre daha ileri seviyede olduğu saptanmıştır.

Tablo-29: gleason skoru ile PSA ilişkisi (Pat2: gleason skoru:6’nın altı, Pat3: gleason skoru:6, pat4: gleason skoru 7, pat5: gleason skoru 7’nin üstü hastalar)



Değerlendirmemizde tespit edilen başka bir durum ise; Gleason skoru büyüdükçe, PSA’daki değişkenlik azalmakta ve değer olarak artmaktadır. Yukarıda bahsettiğimiz gibi PSA

değerinin artması ile gleason skoru arasında bir ilişki yoktur fakat gleason skoru yükseldikçe, PSA değeri yükselmekte, alt sınır ve üst sınır arasındaki PSA değişim aralığı birbirine yaklaşmaktadır. Bu durum en çok gleason skoru 7'nin üstünde olan hastalarda PSA 8 ngr/dl altında hiç yoktur. PSA' 10 ngr/dl'nin üstündeki hastalar eğer değerlendirilirse daha ayrıntılı bir bilgi elde edilecektir.

## TARTIŞMA:

PSA'nın 1980'li yıllarda prostat kanseri tanısında kullanıma başlanması ve prostat biyopsi tekniklerinin gelişmesiyle lokalize prostat kanserinin günümüzde görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle prostat kanseri, erken evrede yakalanan ve gelişen ameliyat teknikleri ile tam olarak kür sağlanabilen bir hastalık olmuştur. Bir tümör belirleyicisi olan PSA, tümör ile ilişkili olmasından ziyade organa özgül bir glikoproteindir. PSA, fonksiyonel prostat bezi olan tüm erkeklerin serumunda tesbit edilir. Dolaşımında bulunan serum PSA değeri seminal plazmadakinin milyonda biri kadardır. Epitel doku, bazal hücre tabakası ve bazal membran intraduktal PSA'yı prostatın kapiller ve lenfatik drenajından ayırmaktadır. Bu engelleri bozan hastalık durumunda dolasıma fazla miktarda PSA geçisi olur. Prostat hastalıklarında fazla sekresyona bağlı olarak serum konsantrasyonu yükselir. 1 ml lik tümör volümü genellikle serum PSA düzeyinin 4 ng/ml nin üstüne çıkmasına neden olduğundan prostat kanserinin erken tanısında kullanılmaktadır. Buna karşın yaşlılarda görülen PSA yüksekliğinin 2/3' ünün nedeni BPH dir. Bu nedenle PSA nın moleküler formları olan serbest PSA ve PSA-ACT ölçümü ve bunların oranı ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği düşünülmüştür (269). Serum PSA'sı için normal değer aralığı 0-4 ng/ml olarak kabul edilmektedir (164). PCa da ise, serum PSA düzeyleri normale göre 10-30 kat BPH da ise ortalama 3 kat artış gösterir. Bunun da tümör hücrelerinin bazal membranı yıkan proteolitik aktiviteleri sebebiyle, dokudan dolasıma PSA kaçığının artmasına bağlı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte prostat dokusundan dolasıma PSA kaçıklarının nedeni olarak, düzeni bozulmuş doku mimarisinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir (164,167,184,270). Andriole ve Catalona 10.000 olgunun serum PSA değerlerini incelediklerinde su sonuçları elde etmişlerdir. Bu olguların % 3 ünde PCa tespit edilmiş, olguların %25 inin serum PSA değeri 4.1-10.0 ng/ml arasında değerlere sahip olup, serum PSA değeri 10 ng/ml üzerinde olan olguların %60 ında PCa tespit edilmistir (271).Catolona ve arkadaşları PCa tanısı için sınır değeri olarak çizilen ROC eğrileri sonucunda 4.0 ng/ml olarak bulmuşlardır (175). Yine Catolona ve arkadaşları, Serum PSA düzeyinin 4.0-10.0 ng/ml olduğu olgularda her 5 biyopsi sonucunda 1 PCa tespit etmişlerdir. Bu değer tüm grubun %60-80 ini oluşturmaktadır (180).

Bangma ve arkadaşları, PRM bulgusunu göz önüne almadan ve serum t-PSA düzeyine bakılmaksızın 191 PCa olsunda 0.13, 786 BPH olgusunda 0.23 ( $p<0.001$ ) olarak,(227\*272). Christensson ve arkadaşları 121 PCa olgusunda 0.18 144 BPH olgusunda 0.28 ( $p< 0.0001$ ), 0.18 değeri için spesifite %95, sensiviteyi %71 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada serum PSA düzeyi 20 ng/ml olan olgularda anlam bulunamamıştır (184). Prestigiacomo ve arkadaşları 104 PCa olgusunda 0.12, 110 BPH olgusunda 0.20, ROC eğrileri altında kalan

alanları serum t-PSA için 0.51 %sPSA için 0.71 (273). Vashi ve arkadaşları ise 0.51-0.72 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada en uygun hasta grubu olarak serum t-PSA düzeyi 3-10 ng/ml olan hastalar olduğunu bulmuşlardır. Sınır değer olarak 0.19 u aldıklarında spesifite %90, serum PSA düzeyi 4.1-10 ng/ml olan grupta sınır değer olarak 0.24 ü aldıklarında spesifite %95 özgüllüğü ise % 13 olarak bulmuşlardır (274). Prestigiacomo ve arkadaşları, %sPSA için sınır değer olarak 0.15 i aldıklarında spesifiteyi %94-95 olarak saptamışlardır (273). Bangma ve arkadaşları yaşları 55 ile 76 arasında olan 4800 olgunun 191 inde PCa tespit etmişler ve bu hastaların 101 i de; 4.0-10.0 ng/ml arasında PSA seviyelerine sahip olguları. %sPSA için sınır değer olarak 0.20 yi aldıklarında özgüllüğün % 19 arttığını, gereksiz biyopsi sayısında % 44 tespit etmişlerdir (272).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi PCa tanısı için PSA değeri 4.0-10.0 ng/ml arasında olan olgular sorun teşkil etmektedir. %sPSA için literatürde birbirine yakın sınır değerler göze çarpmaktadır. Değerlerin yoğunlaştığı aralık 0.11 ile 0.20 arasında olmaktadır. Catalonia ve ark. Yaptığı çalışmada, eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, serum PSA değeri 4-10 mgr/ml olan olgularda %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılmış ve %95 kanser saptama oranı elde etmişlerdir(275). Partin ve ark. Yaptığı çalışmada eşik değer olarak %20 alındığında %29 gereksiz biyopsiden kaçınılacağı belirtilmiştir.( 275). ERSPC'nin çalışmasında, düşük serbest PSA oranının, yüksek total PSA'dan daha doğru bir şekilde prostat kanserini öngördüğü saptanmıştır.(onm65\*276). PSA değeri 4 ngr/dl ve PRM normal olduğu hastalarda kanser saptanma oranı %15-20 arasındadır. sPSA oranları %50-4 arasında alındığında prostat kanser saptanma oranı %3-50 arasında değişmektedir.

Catalonia ve ark. çalışmasında %sPSA oranının %25 altında alındığında %95 oranında prostat kanserinin tespit edileceği ve %20 oranında gereksiz biyopsi oranının azalacağı belirtilmiştir.sPSA oranının yaşla beraber arttığı gösterilmiştir. Yaş ve prostat hacmi sPSA oranını etkilemektedir. catalonia ve ark. yaptığı çalışmada prostat hacminin 40 ml'den büyük olanlarda sPSA oranını %23 alınmasının gereksiz biyopsileri %31 oranında azalttığı, 40ml'den küçük olanlarda sPSA oranını %14 eşik değeri alındığında %79 oranında azaldığı belirtilmiştir. (275)

Bizim çalışmamızda 0,142 değeri sPSA/psa tanı testi için kesim noktası olarak bulduk. Bu değer göz önüne alındığında; testin duyarlılığı:%80, özgüllüğü: %68 ,PPD: %45, NPD: %91 olarak hesaplanmıştır. Kesim noktasını 0,1 yapsaydık testin duyarlılığı %48, özgüllüğü%88, PPD%56, NPD%83 olarak tespit edildi. Bu kesim noktasında, testin duyarlılığı azalırken, özgüllüğü arttı. Eğer kesim noktasını 0,18 olarak kabul edersek,

duyarlılık%92, özgüllük %43, PPD%34, NPD%94 olarak saptandı. Eşik değeri yükseldiği zaman testin duyarlılığı artmaktadır, özgüllüğüde düşmektedir. Konya ve çevresindeki hastaların %sPSA oranı 0,14 alınmasının biyopsi ve re-biyopsi kararında önemli bir fikir vereceğini düşünmekteyiz.

PSAD ilk olarak 1992 yılında Benson ve ark. tarafından tarif edilmiştir (154). PSAD ile serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesi amaçlanmıştır. Normal prostat epitelinde her gramı için ortalama 0,1 ng/ml PSA salgılanırken, BPH dokusunda 0,3 ngr/ml ve kanser epitelinde ise 3,5 ngr/ml PSA salgılandığı rapor edilmiştir(178). Ama PSA salgılayan epitelin miktarını ölçebilecek bir yöntem gelişmediği, ve benzer ağırlıktaki prostatlardan farklı PSA'lar salgılanacağı için yöntemi kısıtlamaktadır.

PSAD'nin eşik değeri konusunda görüş birliği olmamakla beraber, 0,15 ngr/ml ve üzerinde olması prostat kanseri lehine olduğu gösterilmiştir. Catalona ve ark. PSAD 0.15 ngr/dl eşik değeri alındığında prostat kanserinin %50 sinin atlanmasına yol açacağını bildirmişlerdir(180). Başka bir çalışmada ilk prostat biyopsisi negatif gelen hastalarda ikinci defa biyopsi yapılacak olgularda, PSAD eşik değer olarak 0,1 ngr/dl alınmasında, %10 kanseri atlama riskine karşın, gereksiz biyopsiyi %31 oranında azaltmıştır. Bob Djavan ve ark. yaptığı başka bir çalışmada %sPSA ile PSA'nın transizyonel zon dansitesine (PSADTZ) hesaplanmasının özgüllüğü arttırdığını belirtmişlerdir. Çalışmalarında PSADTZ oranı 0,26 ng/dl alındığında PSAD göre yüksek oranda prostat kanseri saptadıklarını belirtmişlerdir (182).

Bizim bulgularımızda ise PSAD tanı testinde kesim noktası 0,16 olarak hesapladık. Bu durumda PSAD testinde duyarlılık%73, özgüllük%63, PPD%38, NPD%87,geldi. PSAD 0,15 kesim noktası olarak kabul ettiğimizde duyarlılık %71, özgüllük%63, PPD%38, NPD%86 olarak hesaplandı. Konya ve çevresinde hastaların PSAD 0,14 kesim noktası ile klinik kullanımda faydalı bir labaratuvar parametresi olduğunu düşünmekteyiz. Fakat %sPSA, PSAD'den daha kuvvetli bir labaratuvar değrei olarak dikkatimizi çekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PSAD ile prostat kanserinin patolojisi ve kanserin prognozu arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır(277-279).Allan ve ark. yaptığı bir çalışmada PSAD ile prostat kanserinde gleason skoru arasında ilişki saptamışlardır. PSAD yüksek olan hastalarda gleason skorunun daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.PSAD 0,15 in altında olan hastaların %80'ninde prostat kanserinin düşük gradeli hatta önemsiz boyutlarda olduğunu belirtmişlerdir.Austin ve ark. yaptığı çalışmada PSAD 0,10 ngr/dl altındaki hastalarda prostat kanseri daha kötü prognoza sahiptir(280). PSAD değeri 0,19'un üstünde olan hastalarda kapsül dışına invazyon ve gleason skorunun 7 ve üstünde olma riski %50'yi

geçmektedir.(277) Hastaların operasyon sonrasında takiplerinde PSAD değeri 0,1 altındaki hastalarda biyokimyasal nüks %7 iken, 0,19'un üstündeki hastalarda %24'dür(277).

Magheli ve ark. Yaptığı 1061 radikal prostatektomi yapılan çalışmasında PSAD'nin patolojik evre ve biokimyasal nüksele yakından ilişkisi bulunduğunu saptamışlardır(281). Jonas Busch ve ark. yaptığı çalışmada pT2 ve pT3 hastalarda PSAD farklı olduğu ve PSAD yükselmesi ile beraber kanserin evresinin arttığı belirtilmiştir.(282) Bizim çalışmamızda Prostat kanser gelen hastalarda gleason skoru 7'nin üstünde olan 5 hastanın ortalama PSAD:0,27 ngr/dl, gleason skoru 7 olan 13 hastada 0,19 ngr/dl, gleason skoru 6 olan 40 hastada 0,17 ngr/dl, , gleason skoru 6'nın altında olan 12 hastada PSAD 0,18 ng/dl gelmiştir. İstatiksel olarak birbirleri arasında bir korelasyon saptanmasa da gleason skoru 7 ve üstündeki hastaların PSAD ortalamasının yükseldiği anlaşılmaktadır. Hasta sayısının artması ile beraber literatürle uyumlu bir sonuç alınacağını düşünmekteyiz.

Southwick ve ark. yaptığı çalışmada multivariate analizlerde %sPSA ile preoperatif patolojik evre hakkında bilgi verebileceğinden bahsetmektedirler(283). Özellikle %sPSA yüksek, PSAD düşük olduğu hastalarda prostat kanseri daha az agresif seyrettiğini, %sPSA değeri düşük ve PSAD yüksek hastalarda tümörün daha fazla agresif ve ileri evreli olduğunu tespit etmişlerdir. %sPSA daha çok düşük PSA değerlerinde erken prostat kanseri saptanmasında önemli bir parametre olması yanında prostat kanserinin evresi hakkında da bilgi verebileceğini çalışmalarında anlatmıştır . Bununla beraber Elabbady AA ve ark. yaptığı başka bir çalışmada PSA değeri 3-10 ng/dl hastalarda %sPSA 15'in altındaki hastalarda gleason skoru yüksek olduğunu saptamışlardır. (284).Bir başka çalışmada ise radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks ile sPSA ve KLK2 arasında ilişki araştırılmıştır, bu çalışmanın ilk serilerinde küçük bir ilişki olduğu belirtilirken , sonraki ilave serilerinde %sPSA arasında bir ilişki bulunamamıştır( 284-286).En son 2012'de aralık ayında yayınlanan Jonas busch ve ark. yaptığı geniş hasta serili çalışmada;(1334hasta) laparoskopik radikal prostatektomi sonrası değerlendirilmede, PSAD ile biyokimyasal nüksüz yaşam ile arasında ilişki varken, PSA ve %sPSA arasında ilişki izlenmemiştir (282).

Bizim çalışmamızda gleason skoru 6'nın altında 12 hastanın ortalama %sPSA 0.19, gleason skoru 6 olan 40 hastada %sPSA:0,11, gleson skoru 7 olan 13 hastada 0,11, gleason skoru 7'nin üstünde 5 hastanın %sPSA'sı 0,11 olarak hesaplandı. %sPSA değeri gleason skoru yükselirken değişmezken yalnızca gleason skoru 6'nın altında gelen hastalarda %sPSA değeri yüksek çıkmıştır. Literatürdeki çalışmaları bulduğumuz sonuç birbirine benzer olmakla beraber ileri evreli hastalarda %sPSA değeri azalmaktadır.



Passavanti ve ark. 2007 yılında 94 hastanın radikal prostatektomi sonuçlarında %53 PNI pozitifliği saptamışlardır, ilginç olarak radikal prostatektomi patolojisinde saptadıkları PNI'nun ancak %45'inin biyopsi patolojisinde saptanabildiğini rapor etmişlerdir(287). Yine aynı çalışmada yaş ve PSA farkını PNI(+) ve PNI(-) grupları arasında anlamsız bulmuşlardır, bizim çalışmamızda iğne biyopside yaş farkı anlamsız ancak PSA farkı anlamlı çıkmıştır. PSA değerlerine göre kategorize ettiğimizde PSA 4-6ngr/dl arasında 25 hastanın 5'inde, psa değeri 6-8 ngr/dl arasında 18 hastanın 9'unda, PSA'sı 8-10 ngr/dl arasında olan 25 hastanın 13'ünde PNI pozitifdir.PNI'nun yüksek Gleason skoruyla ilişkisine de değinmişlerdir,bizim çalışmamızda da bu bulgu doğrulanmıştır. Çalışmamızda gleason skoru 6'nın altında 12 hastanın 1'inde, gleason skoru 6 olan 39 hastanın 14'unda, gleason skoru 7 olan 13hastanın 7'sinde, gleason skoru 7'nin üstünde 5 hastanın 3'ünde PNI pozitif gelmiştir. Passavanti ve ark. çalışmalarının sonucunda biyopsideki PNI pozitifliğini tedavi planı için, radikal prostatektomi sonucundaki PNI pozitifliğini ise tümörün biyolojik davranışı ve progresyon için anlamlı bulmuşlardır (287). Harnden ve ark.'nın 2007 yılında internet tabanlı yapmış oldukları PNI ve prostat kanseri rekürrensi ilişkisinin sistematik review'inde Ocak 1990 ile Aralık 2005 arasındaki literatürü taramışlardır(288). Biyopsideki PNI pozitifliğinin radikal prostatektomi sonrası prostat kanseri rekürrensi ile ilişkisini araştıran 21 makale dokümanete etmişlerdir ve bunlardan hiçbir çalışmanın watchful waiting grubu içermediğini rapor etmişlerdir. Harnden ve ark. bu araştırmadan yola çıkarak PNI pozitifliğinin özellikle PSA ve Gleason skoruyla birlikte prognostik bir indikatör olduğunu rapor etmişlerdir ve biyopside PNI saptanan hastaların watchful waiting için uygun olamayıp erken tedavi gerektirdiğini belirtmişlerdir (288). Bizim çalışmamızda da PNI(+) ve PNI(-) grupları arasında PSA ve Gleason skorunu anlamlı derecede farklı bulunması aynı öneriyi destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızdan yola çıkarak, PNI lokalizasyonlarını da içeren, radikal prostatektomi patoloji sonucuyla yapılacak çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı olacaktır. Bismar ve ark. 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada iğne biyopsisindeki perinöral invazyonun, radikal prostatektomi spesmenindeki evreyi bağımsız olarak göstermediğini savunmuşlardır. PSA tabanlı yapmış oldukları toplum taramasında iğne biyopsideki histolojik grade, tümör ekstansiyonu ve perinöral invazyonun tüm prostatta bağımsız olarak patolojik evre ve cerrahi marjin durumunu ön görebilmesini araştırmışlardır. 215 hastaya sextant (6 kor) biyopsi ardından radikal prostatektomi yapmışlar ve iğne biyopside PNI %11 bulmuşlardır. PNI'nin ne varlığının ne de yokluğunun univaryant yada multivaryant değerlendirildiğinde patolojik evre ile ilişkisi gözlenmemiştir (289).Algaba ve ark. 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada PNI pozitifliğinin ekstraprostatik yayılımı 3,9 kat arttırdığını rapor etmişlerdir (124). Yine

Epstein 1998 yılında yapmış olduğu çalışmada PNI varlığıyla birlikte Gleason skor 7 olmasının yüksek olasılıkla extraprostatik yayılıma işaret ettiğini belirtmiştir. Bununla beraber PNI'un radikal prostatektomi sonrası oluşan PSA rekürrensini, preoperatif Gleason skor, PSA ve klinik evreden bağımsız olarak etkilemediğini de belirtmiştir(127). Biyopsideki PNI pozitifliğinin genellikle yüksek biyopsi Gleason skoru, multiple kor tutulumu ve yüksek PSA ile birlikte olduğunu rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda PNI ile pozitif korlardaki tümör yüzdelerini ilişkilendirirsek; PNI(+) gruptaki tümör yüzdesi %40,9 PNI(-) olanların tümör yüzdesi %15,9 'dur Yani PNI pozitifliği muhtemelen tümör volümünü etkilemektedir. Tümör volümünün de ekstra prostatik yayılımla ilişkisi araştıran birçok yayın vardır (127). Ancak literatürde biyopsideki PNI pozitifliğini korlardaki tümör yüzdesiyle ve bunun cerrahi sonuçlara etkilerini araştıran çalışma yoktur. Biz çalışmamızda PNI(+) olanlarda korlardaki tümör yüzdesini anlamlı derecede fazla bulduk. Eğer bu hastaların radikal prostatektomi yapılan hastalarla yapılacak bir çalışmada daha ayrıntılı bir bilgi elde edilebilecektir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Lee ve ark. 1550 hastayı risk gruplarına ayırmışlar ve PNI pozitifliğinin pT3 hastalık için her grupta riski artırdığını sunmuşlardır. Ayrıca yüksek risk grubunda PNI pozitifliğini seminal vesikül ve lenf nod invazyonu için de artmış risk olarak göstermişlerdir. Yüksek risk grubundaki PNI(+) hastaların %80 oranında radikal prostatektomi sonrası radyoterapi ihtiyacı olduğunu rapor etmişlerdir (290). Yukarıdaki çalışmalardan çıkarılacak ortak sonuç, PNI pozitifliğinin cerrahi tedaviler gibi radyoterapi sonuçlarını öngörmede de önemli bir prognostik faktör olduğudur. PNI (+)'liği ile çalışmamızda PSAD ve %sPSA parametreleri ile karşılaştırdığımızda göz önüne alındığı istatistiksel olarak fark izlenmedi. Mevcut literatürde PSAD ve %sPSA ile ilişkili bir çalışma yoktur. Daha uzun serilerde ve radikal prostatektomi sonrası değerlendirmede faydası olabileceğini düşünmekteyiz.

PSA değerini belli aralılar altında değerlendirdiğimiz çalışmamızda PSA 4-6ng/dl, PSA 6-8 ngr/dl, PSA 8-10 ngr/dl, aralarında PSAD, %sPSA, sPSA, Prostat hacmi, yaş arasında istatistiksel olarak bir fark bulamadık. Gruplardaki ortalama sonuçlar birbirine benzerdir. Bu sonuçlar ışığında %sPSA, PSAD gibi PSA deriverlerinin tarama testi olarak kullanılabileceği hatta prognoz ve evre hakkında bilgi verebileceğini saptadık. Fakat PSA'sı 4-6 arasında gelen hasta ile 8-10 arasında gelen hasta arasında prostat kanserinin prognozu, evresi, derecesinin, laboratuvar parametreleri ve biyopsi sonucundaki patolojik parametreler ile bir ilişkisi olmadığını belirtmiş olduk. Fakat prostat kanseri gelen hastalarda değerlendirdiğimizde PSA değeri yükseldikçe gleason skoru yükselmekle beraber, değişkenliği azalmaktadır (Tablo 29). Makarov ve ark. yaptığı geniş tabanlı çalışmada 2000-

2005 yılları arasında prostat kanseri hastaları partin normogramı ile göz önüne alarak geliştirdiği çalışması ile, sonuçlarımız arasında benzer bir ilişki ortaya çıkmaktadır(291). Partin normogramı klinik evre, gleason skoru, PSA değerini ortak bir parametrede kullanır. Amaç patoloji evreyi ameliyat öncesinde tahmin etmek esasına dayanır(127,176). Makarov ve ark. Yaptığı çalışmada PSA değerlerin 0-2,5ngr/dl, 2,6-4ngr/dl, 4,1-6 ngr/dl, 6,01-10 ng/dl, 10ngr/dl üstünde olan hastalarda ayrı gruplara alıp değerlendirilmiş. Sonuçlarda PSA değeri yükseldikçe gleason skoru yükselmekte, organ dışı yayılım, lenf nodu metastazı artmaktadır. Bizim çalışmamızda gleason skoru aralığı azalmaktadır ve PSA 8 ngr/dl üzerindeki hastaların birçoğunda gleason skoru 7 ve üstünde tespit edilmiştir. Eğer çalışmamıza bu hastaların operasyon sonrası takipleri eklenirse benzer bir sonuç geleceği düşünmekteyiz. Fakat yapılan çalışmada bir diğer nokta ise PSA0-2,5 ng/dl, ile 2,5-4 ngr/dl arasında bir seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu bakımından bir fark tespit edilememiştir. PSA klinik kullanıma girmesiyle yapılan yayınlarda 5 yıllık değerlendirmelerde evre T1c hastaların yakalanma yüzdesi artmaktadır. 1982-1996 yılları arasında %33 iken, 1994-2000 yılları arasında %63, 2000 yıllardan günümüze kadar %77 kadar yükselmiştir(127,176,291). Bununla beraber palpe edilebilen tümörlü hastalar ise gittikçe azalmaktadır, 1994 yılına kadar %86iken, 1994-2000 yılları arasında %63, günümüzde %23'lere kadar gerilemiştir(127,176). Organa sınırlı radikal prostatektomi başarısında yıllar geçtikçe artmaktadır. 1990 yıllarda %54 iken, günümüzde %73'lere kadar ilerlemiştir. LN (+) ve SV (+)'liği %3'den %1'e kadar gerilemiştir. Evre T2b/T2c olan hastalarda PSA seviyesi yükseldikçe, özellikle yüksek gleason skorlu patolojilerde PSA 0-2,5 ngr/dl %49, 2,5-4.0ngr/dl %39, 4,01-6,0 ngr/dl %27, 6,01-10ngr/dl %24, PSA 10ngr/dl üzerinde %12 olarak saptanmıştır. Kısaca özetlersek; LN(+), SV(+), kapsül dışı yayılım en sık PSA değeri yüksek hastalarda oranı artmaktadır. Çalışmamızla beraber değerlendirdiğimizde PSAD, %sPSA ve PSA değeri her hasta için hastaya özgü bir parametre olarak değerlendirilmesinde fayda vardır. Özellikle lokal invazif prostat kanserli hastaların tedavi sonrası takiplerinde prognoz ve biyokimyasal nüks riski hakkında bilgi vermektedir.

Çalışmamızda PSA'nın biyopsi sırası ve sonrasında değişimini de değerlendirdik. Prostat kanserinin yanı sıra bazı prostat hastalıklarında da serum PSA yükselir (Prostatit, BPH, üriner retansiyon gibi) (153,293) PSA yükselmesi sadece hastalıklarda değil, prostat travmalarında da olur. Bunun en önemli sebebi ise prostat hücre yapısının bozulmasına bağlı prostat hücre içindeki PSA'nın seruma kaçışıdır. TUR/P, prostat biyopsisi gibi girişimsel işlemler sonrası PSA'daki ani yükselmeler, 4 haftaya kadar sürebilmektedir(294). Bununla beraber DRE muayene sonrası PSA yükselmesi klinik olarak anlamlı olmamakla beraber

yanlış pozitif sonuçta verebilmektedir(297,298). Prostata invazif girişimsel işlemler sonra PSA ölçümü ilk olarak Oesterling JE tarafından incelenmiştir. Çalışmasında TUR/P ve prostat biyopsi sonrasında 32 hastalık çalışmasında PSA değerinin yükselmesini değerlendirmiş(299). TUR/P sonrası PSA median değeri 5,9 ngr/dl değişirken, prostat biyopsisi yapılan grupta BPH (11 hasta) gelen hastalarda median değişimi 16,4 ngr/dl olurken, prostat kanseri grupta 4,8 ng/dl (8 hasta)olarak ölçülmüştür. Biyopsi sonrası 5 dk sonra ölçülen serum PSA değeri 6,5 kat kadar arttığı tespit edilmiştir.PSA değerlerinin operasyondan önceki değere gelmesi 3 hafta sürmüştür.Ronan long ve ark. (300) yaptığı çalışmada TUR/P ve prostat biyopsisi 20 dk sonrasındaki serum median PSA değişimi 14,3- 28 ng/dl olarak ölçülmüştür.N.N.K. LYNN (301)ve ark. Yaptığı başka bir çalışmada 58 prostat biyopsisi yapıla hasta 30 dk sonra psa değişimi 13,38 ng/dl olark ölçülürken, cPSA değeri ise 1,3 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamız mevcut literatürdeki bilgilerden farklı ve daha ayrıntılı bir çalışmadır. Biyopsi sırasında hem PSA değişimini, hemde biyopsi sonrası PSA değişimini değerlendirdik. Mevcut çalışmamızda prostat biyopsi sırasındaki PSA dalgalanmasını gösteren ayrıntılı bir çalışma bulamadık.

Çalışmamızda prostat biyopsisine ilk olarak sağ lobtan almaya başlıyoruz. En fazla yükselme hızı PSA1/2 arasında olmakta, bu da bize göstermektedir ki prostat doku bariyerinin bozulması ile beraber PSA dolaşımında birden kaçmakta ve ani yükselmesine sebep olmaktadır. Sol lobdan biyopsi alımı bittikten sonra da PSA yeniden serumda yükselmesi devam etmektedir. Fakat bu yükselme biyopsi bittikten sonra hemen düşme eğilimine geçmektedir (PSA4/5). İstatistiksel olarak PSA oranlarını değerlendirdiğimizde PSA4 ile PSA2 arasında bir fark izlenmemiştir. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark mevcuttur. PSA2-4 arasındaki fark olmaması hem bph, hem de prostat kanserinde görülmüştür.Dalgalanma değerini patoloji sonucu BPH gelen hastalarda değerlendirdiğimizde; PSA1:6,8ngr/dl , PSA2: 56,1 ng/dl(sağ taraf biyopsi sonrasında) , PSA3: 67,8ngr/dl (sol taraf biyopsi sonrasında), PSA4:52,9 ngr/dl (biyopsi bittikten 30 dk sonra), PSA5:25,8 ngr/dl (biyopsiden 24 saat sonra)'dir.Dalgalanma değerini patoloji sonucu BPH gelen hastalarda değerlendirdiğimizde; PSA1: 7,2ngr/dl, PSA2:49ngr/dl (sağ taraf biyopsisi sonrası), PSA3: 65 ngr/dl (sol taraf biyopsisi sonrası), PSA4:53,5 ngr/dl (biyopsiden 30 dk sonra), PSA5:18,5 ngr/dl (biyopsiden 24 saat sonra)'dir. Bunun en önemli sebebi sağ taraf biyopsi sonrasında PSA ani olarak yükselmekte, ortalalama 7 kat artmaktadır. PSA3 değeri ise her iki patoloji grubunda da birbirine yakın çıkmaktadır. Biyopsi sonrasında 30 dk sonra alınan PSA4'de her ikisinde de birbirine yakın düşme saptanmıştır. Değerlerin birbirleriyle karşılaştırılmasında PSA2/4 değeri ortalaması birbirine yakın olduğundan dolayı fark izlenmemiştir. PSA5 değeri ise

prostat kanseri grubunda biraz daha düşük tespit edilmiştir. PSA'nın biyopsi sırasında bu ani yükselmeleri PSA1 değerinin 10 ng/dl üstünde , gleason skoru farklı hastalarda değerlendirilmesinde farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada PSA 4-10 ngr/dl arasında hastaların labaratuvar ve patolojik parametreleri karşılaştırdığımızda; gleason skoru, PSAD, %sPSA, tümör yüzdesi, kadran sayısı arasında bir korelasyon görmedik. Gleason skoru yükseldikçe PSAD beraber yükselmekte, ayrıca PNI pozitifliği ile gleason skoru arasında bir ilişki vardır. PSA'yı kendi içinde 3 gruba ayırıp aralarındaki ilişkiyi araştırdığımızda, labaratuvar ve patolojik parametreler arasında bir fark saptamadık. Yalnızca PSA yükseldikçe gleason skor aralığı azalmaktadır. Çalışmamızda bu değerlerle göz önüne aldığımızda, erken evre prostat kanseri tanısında PSAD,%sPSA önemli bir yeri olduğunu, yine bu değerlerin prostat kanser tedavisi sonrasında takip açısından önemli bir yeri olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

- 1- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.*2001;51 (1):15-36.
- 2- Reiter RE, deKernion JB. Carcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, eds. *Campbells Urology*. 8th ed. New York: Saunders, 2002;3003-3024.
- 3- Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, et al. Prognostic factors in prostate cancer. *DiagnosticPathology* 2006;1:4.
- 4- McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, et al. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;1:60-63.
- 5- Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548-52.
- 6- Takahashi H, Ouchi T: The ultrasonic diagnosis in the field of urology. *Proc. Jap.Soc.Ultrasonics Med.* 3: 7, 1963.
- 7- Partin AW, Stutzmann RE: Elevated prostatic specific antigen, abnormal prostate evaluation on digital rectal examination, and transrectal ultrasound and prostate biopsy. *Urol Clin NorthAmerica.* 1998; 25: 581.
- 8- Metllin C, Chesley AE, Murphy GP: Association of free PSA percent, total PSA, age, and gland volume in the detection of prostate cancer. *Prostate.* 1999; 39: 153.
- 9- Lee, F. Torp-Pedersen, S.T. and Siders, D.B.: Use of transrectal ultrasound in diagnosis, guided biopsy, staging, and screening of prostate cancer. *Urology.* 1989; 33:7.
- 10- Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol.* 2001;165(5):1562-8.
- 11- Di Blasio CJ, Rhee AC, Cho D, et al. Predicting clinical endpoints: treatment nomograms in prostate cancer. *Semin Oncol.* 2003;30 (5):567-86
- 12- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994; 151:1283-90.
- 13- Arıncı K.: *Uygulamalı Anatomi. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara, 1993.*
- 14- Tortora GJ.: *Principles of Human Anatomy, 4.ed., Harper and Row Publishers, New York, 1986.*
- 15- Elhan A.: *Temel Klinik Anatomi (Çeviri. Moore, K.L.), İkinci baskı, Güneş Kitabevi, 2006.*

- 16- Gökmen F.G.: Sistematik Anatomi, İzmir, Güven Yayınevi, 200317) Vaalasti A, Hernoven A. Innervation of the ventral prostate of the rat. *Am J Anat* 1979; 154:231-244.
- 18- Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. *J Ped Surg* 1997, 32(4): 536-541.
- 19- Benoit G, Gillot C, Jardin A. Reflection et proposition sur la nomenclature de la prostate. *SurgRadiol Anat*, 1992;15:325-332.
- 20- Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia . IN: Walsh PC, Retik AB, Vaughan EDJ et al. *Campbell's Urology*. Philadelphia, Saunders, 1998. p. 89-128.
- 21- Hervonen A, Vaalasti A, Vaalasti T, et al. Paraganglia in the urogenital tract of man. *Histochemistry* 1976; 46: 307-313.
- 22- Benoit G, Merlaud L, Meduri G, et al. Anatomy of the prostatic nerves. *Surg Radiol Anat* 1994;16: 23-29.
- 23- Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-497.
- 24- Lepo H, Gregerman M, Crosby R et al. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985; 133: 207-212.
- 25- Paick JS, Donatucci CF, Lue TF. Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: Microdissection study in adult male cadavers. *Urology* 1993; 42(2): 145-149.
- 26- Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. *J Ped Surg* 1997, 32(4): 536-541.
- 27- Lue TF, Zameh SJ, Schmidt RA et al. Neuroanatomy of penile erection: Its relevance to iatrogenic impotence. *J Urol* 1992; 131: 273-280.
- 28- Breza J, Aboseif SR, Orvis BR. Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. *J Urol* 1992; 148: 1190-1194
- 29- Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles*. 9 th, Mosby, St Louis 2004, syf 1361-1411
- 30- Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C: Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. *Prostate*:1991; 18(4):303-314
- 31- 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.

- 32- ABRAHAMSSON PA, FALKMER S, FALT K, GRİMELIUS 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.
- 33- 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
- 34- Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M.: *Gray's Anatomy for Students.* Churchill Livingstone, 2005.
- 35- Standring S.: *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 38.ed., Churchill Livingstone, New York, 2005.
- 36- Tortora GJ.: *Principles of Human Anatomy,* 4.ed., Harper and Row Publishers, New York, 1986.
- 37- Erkoçak A.: *Özel Histoloji.* 4. Baskı, Ankara, Ankara Tıp Yayını, 1982.
- 38- Tekelioğlu M.: *Tıp Embriyolojisi.* Er Ajans, Ankara, 1984.
- 39- Vukovic M., Krivokuca D., Moljevic N., Veljkovic R.: *Denonvlliers facia-Implication for the colorectal surgeon,* 2000
- 40- Global cancer statistics, 2002. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
- 41- Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. *N Engl J Med.* 2000 Jul 13;343(2):78-85.
- 42- Family history of breast cancer as a predictor for fatal prostate cancer. Rodríguez C, Calle EE, Tatham LM, Wingo PA, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. *Epidemiology.* 1998 Sep;9(5):525-9.
- 43- Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schröder FH. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1332-6.
- 44- European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: achievements and presentation. Roobol MJ, Schröder FH. *BJU Int.* 2003 Dec;92 Suppl 2:117-22. No abstract available.
- 45- Family history and prostate cancer screening with prostate-specific antigen. Mäkinen T, Tammela TL, Stenman UH, Määttänen L, Rannikko S, Aro J, Juusela H, Hakama M, Auvinen A. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 1;20(11):2658-63.



- 46-Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. *Br J Urol*. 1996 Oct;78(4):552-6.
- 47-Familial prostate cancer: a different disease? Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH. *J Urol*. 1997 Dec;158(6):2197-201.
- 48-Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA. *J Clin Oncol*. 1997 Apr;15(4):1478-80.
- 49-Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases.  
Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O.  
*Urology*. 2003 Jun;61(6):1193-7.
- 50- Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Grönberg H Hereditary prostate cancer: clinical characteristics and survival. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2423-6.
- 51- Bova GS, Partin AW, Isaacs SD, Carter BS, Beaty TL, Isaacs WB, Walsh PC Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. *J Urol*. 1998 Sep;160(3 Pt 1):660-3.
- 52-*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jan 15;43(2):379-83. Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation. Hanus MC, Zagars GK, Pollack A.
- 53-Prostate cancer. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):366-81. Review. No abstract available.
- 54) Narayan, P. : Neoplasm of the Prostate Gland. *Smith's Urology*, Tanagho, EA. Mc Aninch, JW. ,14. Edition, Connecticut-San Mateo, Lange, : 392-433 , 1995.
- 55) Pienta, KJ. : Etiology, Epidemiology and Prevention of carcinoma of the Prostate. *Campbell's Urology*. Walsh, PC. , Retic., Vaughan Jr, ED., Wein, AJ., Seventh Edition Vol 3; 2489-2496 ,1998.
- 56) High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. *In Vivo*. 1994 May-Jun;8(3):439-43.
- 57) Cancer statistics, 2006. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. *CA Cancer J Clin*. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
- 58-What can geography tell us about prostate cancer? Klassen AC, Platz EA. *Am J Prev Med*. 2006 Feb;30(2 Suppl):S7-15.

- 59-zorlu f, Eser SY, Fidaner c. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-96). Üroonkoloji bülteni 2004;1:2-9
- 60-The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States.Chan JM, Jou RM, Carroll PR.J Urol. 2004 Nov;172(5 Pt 2):S13-6; discussion S17.
- 61- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA.CA Cancer statistics Cancer J Clin. 1999 Jan-Feb;49(1):8-31, 1.
- 62-HİLL 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
- 63- ANN W. HSİNG, ANAND P. CHOKKALİNGAM: Prostate cancer epidemiology Frontiers in Bioscience 2006: 11, 1388-1413,
- 64- CLİNTON SK, GIOVANNUCCİ E. Diet, nutrition, and prostate cancer. Annu Rev Nutr 1998;18:413-40
- 65- CHAN JM, STAMPFER MJ, GIOVANNUCCİ EL. What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. Semin Cancer Biol 1998;8:263-73
- 66-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.
- 67- REİCHMAN ME, HAYES RB,ZİEGLER 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.
- 68- 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.
- 69- DENNİS, L. K., D. V. DAWSON & M. I. RESNİCK: 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
- 70- CHOKKALİNGAM, A. P., O. NYREN, J. E. JOHANSSON, G. GRİDLEY, J. K. MCLAUGHLİN, H. O. ADAMİ & A. W. HSİNG: Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden. Cancer 2003 98, 1727-1734.
- 71- HAYES, R. B., L. M. POTTERN, H. STRİCKLER, C. RABKİN, V. POPE, G. M. SWANSON, R. S. GREENBERG, J. B. SCHOENBERG, J. LİFF, A. G. SCHWARTZ, R. N. HOOVER & J. F. FRAUMENİ, JR.: Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. Br J Cancer 2000 82, 718-725

- 72- ADAMI, H. O., H. KUPER, S. O. ANDERSSON, R. BERGSTROM & J. DILLNER: Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a populationbased case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12, 872-875
- 73- 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
- 74- CRUM, N. F., C. R. SPENCER & C. L. AMLING: Prostate carcinoma among men with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 2004; 101, 294-299
- 75- Chlamydial antibodies and risk of prostate cancer. Anttila T, Tenkanen L, Lumme S, Leinonen M, Gislefoss RE, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Luostarinen T, Stattin P, Saikku P, Dillner J, Lehtinen M, Hakama M. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Feb;14(2):385-9.
- 76- Sexually transmitted diseases and other urogenital conditions as risk factors for prostate cancer: a case-control study in Wayne County, Michigan. Patel DA, Bock CH, Schwartz K, Wenzlaff AS, Demers RY, Severson RK. *Cancer Causes Control*. 2005 Apr;16(3):263-73.
- 77- Sexual behaviour, history of sexually transmitted diseases, and the risk of prostate cancer: a case-control study in Cuba. Fernández L, Galán Y, Jiménez R, Gutiérrez A, Guerra M, Pereda C, Alonso C, Riboli E, Agudo A, González C. *Int J Epidemiol*. 2005 Feb;34(1):193-7. Epub 2004 Sep 16.
- 78- Genital and urinary tract diseases and prostate cancer risk. Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. *Eur J Cancer Prev*. 2006 Jun;15(3):254-7.
- 79- Ann Epidemiol. 2004 Oct;14(9):655-62. Medical history, sexual, and maturational factors and prostate cancer risk. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Darlington G.
- 80- Smoking and prostate cancer. Hickey K, Do KA, Green A. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):115-25.
- 81- Carcinogenesis. 2006 Jun;27(6):1187-93. Epub 2005 Dec 19. DNA damage levels in prostate cancer cases and controls. Lockett KL, Hall MC, Clark PE, Chuang SC, Robinson B, Lin HY, Su LJ, Hu JJ.

- 82-Smoking influences aberrant CpG hypermethylation of multiple genes in human prostate carcinoma.Enokida H, Shiina H, Urakami S, Terashima M, Ogishima T, Li LC, Kawahara M, Nakagawa M, Kane CJ, Carroll PR, Igawa M, Dahiya R.Cancer. 2006 Jan 1;106(1):79-86.
- 83-Polymorphisms of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility.Yang J, Wu HF, Zhang W, Gu M, Hua LX, Sui YG, Zhang ZD, Zhou JW, Wang XR, Zou C, Qian LX.Front Biosci. 2006 Sep 1;11:2052-60.
- 84-Quiñones LA, Irrarázabal CE, Rojas CR, Orellana CE, Acevedo C, Huidobro C, Varela NE, Cáceres DDJoint effect among p53, CYP1A1, GSTM1 polymorphism combinations and smoking on prostate cancer risk: an exploratory genotype-environment interaction study. Asian J Androl. 2006 May;8(3):349-55.
- 85-Polymorphisms in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and conjugation genes, interactions with smoking and prostate cancer risk. Nock NL, Liu X, Cicek MS, Li L, Macarie F, Rybicki BA, Plummer SJ, Maclennan GT, Casey G, Witte JS.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Apr;15(4):756-61.
- 86-Polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, and prostate cancer risk in Turkish population.Silig Y, Pinarbasi H, Günes S, Ayan S, Bagci H, Cetinkaya O.Cancer Invest. 2006 Feb;24(1):41-5.
- 87-Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer.Dennis LK.Prostate. 2000 Jan;42(1):56-66.
- 88-Alcohol drinking and risk of localized versus advanced and sporadic versus familial prostate cancer in Sweden.Chang ET, Hedelin M, Adami HO, Grönberg H, Bälter KA.Cancer Causes Control. 2005 Apr;16(3):275-84.
- 89-Average volume of alcohol consumed, type of beverage, drinking pattern and the risk of death from all causes.Baglietto L, English DR, Hopper JL, Powles J, Giles GG.Alcohol Alcohol. 2006 Nov-Dec;41(6):664-71. Epub 2006 Oct 18.
- 90-Dietary fat, calories, and prostate cancer risk.Bosland MC, Oakley-Girvan I, Whittemore AS.J Natl Cancer Inst. 1999 Mar 17;91(6):489-91
- 91-Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers.Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Adami HO, Engholm G, Englund A, Nyrén O. J Natl Cancer Inst. 1997 Mar 5;89(5):385-9.
- 92- Seymour JD, Calle EE, Flagg EW, Coates RJ, Ford ES, Thun MJ; American Cancer Society.Diet Quality Index as a predictor of short-term mortality in the American Cancer

- Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1;157(11):980-8.
- 93- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, Willett WC. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1240-4.
- 94- Platz EA. Energy imbalance and prostate cancer. *J Nutr.* 2002 Nov;132(11 Suppl):3471S-3481S.
- 95- Nomura AM. Body size and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):126-31. Review. No abstract available.
- 96- Lee IM, Sesso HD, Chen JJ, Paffenbarger RS Jr. Does physical activity play a role in the prevention of prostate cancer? *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):132-7
- 97- Freedland SJ, Platz EA, Presti JC Jr, Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ, Terris MK. Obesity, serum prostate specific antigen and prostate size: implications for prostate cancer detection. *J Urol.* 2006 Feb;175(2):500-4; discussion 504
- 98- Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, Higgins B, Lynch S, Rozanski T, Troyer D, Thompson T. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *I. Cancer.* 2005 Mar 1;103(5):1092-5.
- 99- Gray MA, Delahunt B, Fowles JR, Weinstein P, Cookes RR, Nacey JN. Demographic and clinical factors as determinants of serum levels of prostate specific antigen and its derivatives. *Anticancer Res.* 2004 May-Jun;24(3b):2069-72.
- 100- Ku JH, Ahn JO, Lee CH, Lee NK, Park YH, Byun SS, Kwak C, Lee SE. Distribution of serum prostate-specific antigen in healthy Korean men: influence of ethnicity. *Urology.* 2002 Sep;60(3):475-9.
- 101- Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc.* 2001 Aug;60(3):329-39. Review.
- 102- Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Göktaş S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol.* 2003 Apr;169(4):1308-11.
- 103- Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir B. Prostate cancer and adiponectin. *S. Urology.* 2005 Jun;65(6):1168-72.
- 104- 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.
- 105- GLEASON DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective.

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

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

107- RUBIN MA, BISMAR 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.

108- 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.

109- Tarle M, Ahel MZ, Kovacic K. Anticancer Res. 2002 Jul-Aug;22(4):2525-9. Acquired neuroendocrine-positivity during maximal androgen blockade in prostate cancer patients..

110- Civantos F, Marcial MA, Banks ER, Ho CK, Speights VO, Drew PA, Murphy WM, Soloway MS. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients.. Cancer. 1995 Apr 1;75(7):1634-41.

111- Montironi R, Magi-Galluzzi C, Fabris G. Pathol. Apoptotic bodies in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma following total androgen ablation. Res Pract. 1995 Sep;191(9):873-80.

112- Ferguson J, Zincke H, Ellison E, Bergstrahl E, Bostwick DG. Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy. Urology. 1994 Jul;44(1):91-5.

113- Civantos F, Marcial MA, Banks ER, Ho CK, Speights VO, Drew PA, Murphy WM, Soloway MS. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients.. Cancer. 1995 Apr 1;75(7):1634-41.

114- Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation therapy on clinically localized prostatic adenocarcinoma.

Armas OA, Aprikian AG, Melamed J, Cordon-Cardo C, Cohen DW, Erlandson R, Fair WR, Reuter VE. Am J Surg Pathol. 1994 Oct;18(10):979-91.

115- Histopathological changes in androgen-deprived localized prostatic cancer. A study in total prostatectomy specimens. Hellström M, Häggman M, Brändstedt S, de la Torre M, Pedersen K, Jarlsfeldt I, Wijkström H, Busch C. Eur Urol. 1993;24(4):461-5.

116- Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection tumor volume, per cent or grade? A study of 64 stage A1 radical prostatectomies with comparison to prostates removed for stages A2 and B disease. Larsen MP, Carter HB, Epstein JI. J Urol. 1991 Oct;146(4):1059-63.

117- Staging of prostate cancer. Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE.

Semin Surg Oncol. 1994 Jan-Feb;10(1):60-72.

118-Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. Spires SE, Cibull ML, Wood DP Jr, Miller S, Spires SM, Banks ER. Arch Pathol Lab Med. 1994 Jul;118(7):705-8.

119-Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. Spires SE, Cibull ML, Wood DP Jr, Miller S, Spires SM, Banks ER. Arch Pathol Lab Med. 1994 Jul;118(7):705-8.

120-Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2005 May;(216):20-33. Review.

121-Handling and pathology reporting of prostate biopsies. Boccon-Gibod L, van der Kwast TH, Montironi R, Boccon-Gibod L, Bono A; European Society of Uro pathology; European Society of Pathology Uro pathology Working Group. Eur Urol. 2004 Aug;46(2):177-81.

122-Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol. 1993;17 (4):336-41.

123-Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. Cancer 1972;30 (1):5-13.

124-Algaba F, Arce Y, Oliver A, Barandica C, et al. Prognostic parameters other than Gleason score for the daily evaluation of prostate cancer in needle biopsy. Eur Urol. 2005;48 (4):566-71.

125-17) Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, et al. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. Am J Clin Pathol. 1999;111(2):223-8.

126- McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. Lancet. 1986 Jan 11;1(8472):60-3.

127- Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. J Urol. 1993 Jun;149(6):1478-81.

- 128- Zietman AL, Shipley WU, Coen JJ. Radical prostatectomy and radical radiation therapy for clinical stages T1 to 2 adenocarcinoma of the prostate: new insights into outcome from repeat biopsy and prostate specific antigen followup. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1806-12.
- 129- Epstein JI, Woodruff JM. Cancer Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. 1986 Jan 1;57(1):111-9.
- 130-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.
- 131-BOSTWICK DG, AMIN MB, DUNDORE P VE ARK: Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 1993 Mar;24(3):298-310.
- 132- 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.
- 133-GAUDIN PB ET AL. (1997) Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 49: 558–563
- 134-PACELLI A AND BOSTWICK DG (1997) Clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. *Urology* 50: 355–359
- 135-BOSTWICK DG ET AL. (1995) The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 154: 1791–1794
- 136-O'DOWD GJ ET AL. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer Diagnosis 2000. *Urology* 55: 553–559
- 137-CHENG L ET AL. (2004) Prostatic intraepithelial neoplasia: an update. *Clin Prostate Cancer* 3: 26–30
- 138-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
- 139-EBLE J, SAUTER G, EPSTEIN JI : Sesterhenn I. World Health Organization classification of tumors. IARCC Press ;2004
- 140-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
- 141-EPSTEIN JI, Young XJ: *Prostate Biopsy Interpretation*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 33-63, 2002



- 142- 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.
- 143-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.
- 144-HUMPEREY P.The prostate gland.In:Silverberg SG,Delellis RA,Frable WJ ve ark:Silverberg'sPrinciples and practice of Surgical Pathology and Chtopathology.4 ed.:Churchill Livingstone;1791-830,2006
- 145- Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions..Arch Pathol Lab Med. 1999 Aug;123(8):687-92.
- 146- Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG.Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases.Am J Surg Pathol. 1997 Dec;21(12):1489-95.
- 147- Renshaw AA, Santis WF, Richie JP Clinicopathological characteristics of prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies..J Urol. 1998 Jun;159(6):2018-21; discussion 2022.
- 148- Clements J, Mukhtar A, Ehrlich A, Yap B. Braz J Glandular kallikrein gene expression in the human uterus.Med Biol Res. 1994 Aug;27(8):1855-63.
- 149- 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.
- 150- Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP Prostate-specific antigen expression by various tumors.J Clin Lab Anal. 1995;9(2):123-8.
- 151- P, Soanes WA, Witebsky E.Tissue- and species-specific antigens of normal human prostatic tissue.Ablin RJ, Bronson J Immunol. 1970 Jun;104(6):1329-39.
- 152- Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay..Cancer Res. 1980 Dec;40(12):4658-62.
- 153- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E.N Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. Engl J Med. 1987 Oct 8;317(15):909-16.

- 154- Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen..J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817-21.
- 155-Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
- 156-Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges.Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM.JAMA. 1993 Aug 18;270(7):860-4.
- 157-Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer.Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, Yeung KK, Allard WJ.Urology. 1998 Sep;52(3):372-8.
- 158-Mod Pathol. 2007 Nov;20(11):1121-7. Epub 2007 Sep 14.
- Identification of PCA3 (DD3) in prostatic carcinoma by in situ hybridization.Popa I, Fradet Y, Beaudry G, Hovington H, Beaudry G, Têtu B.
- 159- Lundwall A, Lilja H.FEBS Lett Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA.1987 Apr 20;214(2):317-22.
- 160- Riegman PH, Vlietstra RJ, Suurmeijer L, Cleutjens CB, Trapman J.Genomics Characterization of the human kallikrein locus.1992 Sep;14(1):6-11.
- 161-Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ.DNA. 1987 Oct;6(5):429-37.Primary structure of a human glandular kallikrein gene.
- 162- Bruun L, Becker C, Hugosson J, Lilja H, Christensson A.
- Prostate Assessment of intra-individual variation in prostate-specific antigen levels in a biennial randomized prostate cancer screening program in Sweden.2005 Nov 1;65(3):216-21.
- 163- 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.
- 164- Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lövgren T.Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin.Clin Chem. 1991 Sep;37(9):1618-25.
- 165- Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O.Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen.J Urol. 1997 Nov;158(5):1867-9.

- 166- Pruthi RS The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int.* 2000 Oct;86(6):652-8.
- 167-Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer.  
Björk T, Piironen T, Pettersson K, Lövgren T, Stenman UH, Oesterling JE, Abrahamsson PA, Lilja H. *Urology.* 1996 Dec;48(6):882-8.
- 168-Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. *Urology.* 1996 Apr;47(4):511-6.
- 169-Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology.* 1989 Jun;33(6):465.
- 170- Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13.
- 171- Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, Kostakopoulos A, Dimopoulos C. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int.* 1994;53(4):186-90.
- 172- Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z, Cypel H, Siegel YI, Faitelovich S, Lindner A. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1546-9.
- 173- Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1996 Apr;47(4):511-6.
- 174-Bonilla JRC, Mc Connel JD. Pattern of prostate growth observed in placebo treated patients in PLEES trials over four years. *J. Urol.* 1995;159(5):301
- 175- Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. 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.
- 176- Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. 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.

- 177- Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen.  
J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817-21.
- 178- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate.N Engl J Med. 1987 Oct 8;317(15):909-16.
- 179- Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC.PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management.  
Urol Clin North Am. 1993 Nov;20(4):653-63.
- 180- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC.Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves.J Urol. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2031-6.
- 181- 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):2162-7.
- 182- Djavan B, Zlotta AR, Bytтеbier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, Marberger M.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.
- 183- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
- 184- Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H.Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer.J Urol. 1993 Jul;150(1):100-5.
- 185- Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW.Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age.Urology. 1996 Dec;48(6A Suppl):55-61.
- 186- Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ.Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers.J Urol. 1997 Jun;157(6):2179-82.

- 187- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening.  
.JAMA. 1995 Oct 18;274(15):1214-20.
- 188- Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Saedi MS A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum.  
Urology. 1997 Nov;50(5):710-4.
- 189- Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. Keio J Med. 2003 Jun;52(2):86-91.  
Review.
- 190- Canto EI, Singh H, Shariat SF, Lamb DJ, Mikolajczyk SD, Linton HJ, Rittenhouse HG, Kadmon D, Miles BJ, Slawin KM Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. Urology. 2004 May;63(5):905-10; discussion 910-1.
- 191- Lilja H, Haese A, Björk T, Friedrich MG, Piironen T, Pettersson K, Huland E, Huland H. Significance and metabolism of complexed and noncomplexed prostate specific antigen forms, and human glandular kallikrein 2 in clinically localized prostate cancer before and after radical prostatectomy. J Urol. 1999 Dec;162(6):2029-34; discussion 2034-5.
- 192- Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ, Fritsche HA, Lepor H, Taneja SS, Childs S, Stamey TA, Sokoll LJ, Chan DW, Brawer MK, Partin AW, Bartsch G. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. Urology. 2002 Oct;60(4 Suppl 1):31-5
- 193- McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988 Dec;12(12):897-906.
- 194- Meacham RB, Scardino PT, Hoffman GS, Easley JD, Wilbanks JH, Carlton CE Jr. The risk of distant metastases after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized prostate cancer. J Urol. 1989 Aug;142(2 Pt 1):320-5.
- 195- Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Carroll PR, Carter HB, Catalona WJ, Epstein JI, Etzioni RB, Hemstreet GP 3rd, Howe RJ, Kopin JD, Lange PH, Lilja H, Mohler J, Moul J, Nadler RB, Patterson S, Pollack A, Presti JC, Stroup AM, Urban DA, Wake R, Wei JT Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. National Comprehensive Cancer Network. J Natl Compr Canc Netw. 2007 Aug;5(7):714-36.

- 196- Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984 Dec 15;54(12):3078-84.
- 197- Schaberg J, Gainor BJ A profile of metastatic carcinoma of the spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1985 Jan-Feb;10(1):19-20.
- 198-Shamdas GJ, Ahmann FR, Matzner MB, Ritchie JM Leukoerythroblastic anemia in metastatic prostate cancer. Clinical and prognostic significance in patients with hormone-refractory disease. *Cancer*. 1993 Jun 1;71(11):3594-600
- 199- Venable DD, Hastings D, Misra RP Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. *J Urol*. 1983 Nov;130(5):980-5.
- 200- Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. *Ann Surg*. 1979 Apr;189(4):488-92.
- 201- **Michigan S, Catalona WJ**. Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to endocrine and radiation therapy. *J Urol*. 1977 Nov;118(5):733-8.
- 202- von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer*. 1997 Nov 1;80(9):1805-7.
- 203- 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.
- 204- JEWETT HJ. Significance of the palpable prostatic nodule. *J Am Med Assoc*. 1956 Mar 10;160(10):838-9.
- 205- Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM, Kumasaka GH, McLeary RD. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology*. 1988 ;168(2):389-94.
- 206- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994 Dec;152(6 Pt 1):2031-6.
- 207- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. 1990. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):966-73; discussion 973-5.
- 208- Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):99-102.

- 209- Patel U, Rickards D. Handbook of transrectal ultrasound&biopsy of the prostate 2002:pp 25-35. Martin duniz ltd. the livery hause,7-9
- 210- Ellis WJ, Brawer MK.The significance of isoechoic prostatic carcinoma.J Urol. 1994 Dec;152(6 Pt 2):2304-7
- 211-Bogers HA, Sedelaar JP, Beerlage HP, de la Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H, Aarnink RG. Contrast-enhanced three-dimensional power Doppler angiography of the human prostate: correlation with biopsy outcome.Urology. 1999 Jul;54(1):97-104.**
- 212-VESTBY GW.Vaso-seminal vesiculography in hypertrophy and carcinoma of the prostate with special reference to the ejaculatory ducts. A clinical and experimental roentgenological study. Acta Radiol Suppl. 1960;199:1-194.
- 213-Toi A, Bree LR. The prostate Chapter 10, diagnostic ultrasound, in: Rumack CM,Wilson SR,2005 third edition voll,pp419
- 214- Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, Myles J, Reuther AM, Klein EA. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. Urol Oncol. 2004 Jul-Aug;22(4):300-6.
- 215- national comprehensive cancer network (NCCN) Prostate biopsy 2005
- 216- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.J Urol. 1989 Jul;142(1):71-4; discussion 74-5.
- 217- Burns PN.Ultrasound contrast agents in radiological diagnosis.Radiol Med. 1994 May;87(5 Suppl 1):71-82. Review.
- 218- Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate.J Urol. 1989 Jul;142(1):66-70.
- 219- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values..J Urol. 1994 Jun;151(6):1571-4.
- 220- Stamey TA.Making the most out of six systematic sextant biopsies.Urology. 1995 Jan;45(1):2-12. Review.
- 221- Terris MK, Wallen EM, Stamey TA.Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer.Urol Int. 1997;59(4):239-42.
- 222- Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2111-4.
- 223- Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Importance of posterolateral needle biopsies in the detection of prostate cancer. Urology. 2001 Jun;57(6):1112-6.

- 224- Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995 Dec;46(6):831-6.
- 225- Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, Pélouquin F, Dessureault J, Goyal MS, Bégin LR, Elhilali MM. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997 Jan;49(1):55-9.
- 226- Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Dehò F, Maga T, Zanoni M, Riva M, Sangalli M, Nava L, Mazzoccoli B, Freschi M, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Initial extended transrectal prostate biopsy--are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1327-31; discussion 1331. doi: 10.1016/j.juro.2007.11.052. Epub 2008 Mar 4.
- 227- **Eskew LA, Bare RL, McCullough DL**. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. ***J Urol***. 1997 Jan;157(1):199-202; discussion 202-3.
- 228- Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Ross JS, Jennings TA, Nazeer T. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006 Feb;67(2):379-83.
- 229- Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM: Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 1554-1559
- 230- Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163:163-166.
- 231- Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al : A comparative analysis of sextant extended 11 core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163:152-157
- 232- De la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, et al. Prospective evaluation of a 21- sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003; 61: 1181-1186
- 233- Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, and Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166: 86-92
- 234- Scattoni V. Re: saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):688-90.
- 235- Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J.



Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605-12.

236) Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 1999; 35: 294-297

237-Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol*. 1997; 157 :204-206.

238- Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. 1995 Nov;154(5):1795-7.

239- Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):86-91; discussion 91-2.

240- Puig J, Darnell A, Bermúdez P, Malet A, Serrate G, Baré M, Prats. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *J. Eur Radiol*. 2006 Apr;16(4):939-43. Epub 2006 Jan 4

240- Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2181-4.

241- Patel AR, Jones JS, Rabets J, DeOreo G, Zippe CD. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. *Urology*. 2004 Jan;63(1):87-9.

242- Pepe P, Aragona F. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1131-5.

243-DJAVAN B, REMZI M, SCHULMAN CC VE ARK: Repeat prostate biopsy: Who, How and When? *Eur Urol* 2002; 42: 93-103

244-DJAVAN B, RAVERY V, AND ZIOTTA AR: Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 166: 1269–1283, 2001.

245-LETRAN JL, BLASE AB, LOBERÍZA FR VE ARK. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: Use of free to PSA ratio in predicting prostate carcinoma. *J urol* 1998; 60: 426-9

246-LEVINE MA, ITTMAN M, MELAMED J, ET AL: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 159: 471–475, 1998.

- 247- ELLIS WJ, BRAWER MK. Repeat Prostate needle biopsy who needs it? J Urol 1995 May 153: 1496-8
- 248- DJAVAN B, ZLOTTA AR, EKANE S VE ARK: is on set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield.2000: Eur Urol 38: 218-224
- 249- Puig J, Darnell A, Bermúdez P, Malet A, Serrate G, Baré M, Prats J. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? Eur Radiol. 2006 Apr;16(4):939-43. Epub 2006 Jan 4.
- 250- Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. 2000 Jul;164(1):76-80.
- 251- Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? J Urol. 2001 Jul;166(1):82-5.
- 252- Connor SE, Wingate JP. Management of patients treated with aspirin or warfarin and evaluation of haemostasis prior to prostatic biopsy: a survey of current practice amongst radiologists and urologists. Clin Radiol. 1999 Sep;54(9):598-603.
- 253- Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 1):2115-20. Review.
- 254- Maan Z, Cutting CW, Patel U, Kerry S, Pietrzak P, Perry MJ, Kirby RS. Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. BJU Int. 2003 Jun;91(9):798-800.
- 255- Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. J Urol. 2002 Feb;167(2 Pt 1):566-70.
- 256- Irani J, Fournier F, Bon D, Gremmo E, Doré B, Aubert J. Br Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. J Urol. 1997 Apr;79(4):608-10.
- 257- Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. Br J Urol. 1993 Apr;71(4):460-3.
- 258- Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Cooper A, Siegel Y, Lindner A. The impact of prostate biopsy on patient well-being: a prospective study of voiding impairment. J Urol. 2001 Dec;166(6):2242-6.
- 259- Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. J Urol. 1996 Feb;155(2):607-9.

- 260- Soloway MS, Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. 2000 J Urol Jan;163(1):172-3.
- 261- Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K, Miller LE, Marshall FF A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. J Urol. 2000 Aug;164(2):397-9.
- 262- Peters JL, Thompson AC, McNicholas TA, Hines JE, Hanbury DC, Boustead GB Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation. BJU Int. 2001 Jun;87(9):827-30.
- 263- Stirling BN, Shockley KF, Carothers GG, Maatman TJ Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies. Urology. 2002 Jul;60(1):89-92.
- 264-Rodriguez A, Kyriakou G, Leray E, Lobel B, Guillé F .Prospective study comparing two methods of anaesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature. Eur Urol. 2003 Aug;44(2):195-200.
- 265- McIntyre IG, Dixon A, Pantelides ML Entonox analgesia for prostatic biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2003;6(3):235-8.
- 266- Galosi AB, Minardi D, Dell'atti L, Yehia M, Muzzonigro G Tolerability of prostate transrectal biopsies using gel and local anesthetics: results of a randomized clinical trial. J Endourol. 2005 Jul-Aug;19(6):738-43.
- 267-Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, Damiano R, Perdonà S, Cindolo L, D'Armiento M How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. J Urol. 2005 Dec;174(6):2091-7.
- 268-Yurdakul T, Taspinar B, Kilic O, Kilinc M, Serarslan A. Topical and long-acting local anesthetic for prostate biopsy: a prospective randomized placebo-controlled study. Urol Int. 2009;83(2):151-4. doi: 10.1159/000230015. Epub 2009 Sep 10.**
- 269-Ploch MR, Brawer MK, How to use prostate specific antigen. Urology 1994;43(2):27-35
- 270-Armigate TG, Cooper EH and Newling WWo, The value of the measurement of serum PSA in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. Br J Urol. 62:584-589 1989
- 271-Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. Urol Clin North Am. 1993 ;20(4):647-51.
- 272-Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schroder FH The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. J Urol. 1997 ;157(6):2191-6.

- 273- Prestigiacomo AF, Stamey TA Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J Urol.* 1997 ;157(1):189-94.
- 274- Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH, Wright GL Jr, Schellhammer PF, Weigand RA, Olson RM, Dowell BL, Borden KK, Oesterling JE. Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology.* 1997 ;49(1):19-27.
- 275- Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology.* 1996 Dec;48(6A Suppl):55-61.
- 276- Virtanen A, Gomari M, Kranse R, Stenman UH. Estimation of prostate cancer probability by logistic regression: free and total prostate-specific antigen, digital rectal examination, and heredity are significant variables. *Clin Chem.* 1999 Jul;45(7):987-94.
- 277- Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJJ Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness *Urol.* 2007 Feb;177(2):505-9.
- 278- Freedland SJ, Kane CJ, Presti JC Jr, Terris MK, Amling CL, Dorey F et al: Comparison of preoperative prostate specific antigen density and prostate specific antigen for predicting recurrence after radical prostatectomy: results from the search data base. *J Urol* 2003; 169: 969.
- 279- Seaman E, Whang IS, Cooner WH, Olsson CA and Benson MC: Predictive value of prostate specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 43: 645.
- 280- Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Erbersdobler A, Blonski J, Palisaar J et al: Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *Eur Urol* 2003; 43: 45
- 281- Magheli A, Rais-Bahrami S, Trock BJ et al: Prostate specific antigen versus prostate specific antigen density as a prognosticator of pathological characteristics and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 2008; 179:1780.
- 282- Busch J, Hamborg K, Meyer HA, Buckendahl J, Magheli A, Lein M, Jung K, Miller K, Stephan C. Value of prostate specific antigen density and percent free prostate specific antigen for prostate cancer prognosis. *J Urol.* 2012 Dec;188(6):2165-70. doi: 10.1016/j.juro.2012.07.106. Epub 2012 Oct 18.

283-Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW et al: Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 1999; 162: 1346.

284-Elabbady AA and Khedr MM: Free/total PSA ratio can help in the prediction of high Gleason score prostate cancer in men with total serum prostate specific antigen (PSA) of 3–10 ng/ml. *Int UrolNephrol* 2006; 38: 553

285- Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I et al: Percent free prostate specific antigen is not an independent predictor of organ confinement or prostate specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2002; 167: 1306.

285- Steuber T, Vickers AJ, Haese A et al: Risk assessment for biochemical recurrence prior to radical prostatectomy: significant enhancement contributed by human glandular kallikrein 2 (hK2) and free prostate specific antigen (PSA) in men with moderate PSA-elevation in serum. *Int J Cancer* 2006; 118: 1234.

286-. Wenske S, Korets R, Cronin AM et al: Evaluation of molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 in predicting biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Cancer* 2009; 124: 659.

287- Passavanti G, Pizzuti V: Perineural invasion in prostatic carcinoma treated with radical prostatectomy: the role of TR systematic biopsy. *Arch Ital Urol Androl.* 2007 Mar;79(1):23-5.

288- Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI: Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1993 Apr;17(4):336-41.

289- Bismar TA, Lewis JS Jr: Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am JSurg Pathol.* 2003 Apr;27(4):432-40

290- Lee IH, Roberts R: Perineural invasion is a marker for pathologically advanced disease in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15;68(4):1059-64. Epub 2007Mar 29.

291- Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1095-101.

292-Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58:843–848.

- 293- Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol. 1995 Aug;154(2 Pt 1):407-13.
- 294- Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ.Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels.J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):810-4.
- 295-Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study.J Urol. 1992 Jul;148(1):83-6.
- 296-Thompson IM, Zeidman EJ Current urological practice: routine urological examination and early detection of carcinoma of the prostate.J Urol. 1992 Aug;148(2 Pt 1):326-9; discussion 329-30.
- 297-Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE.The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study.J Urol. 1992 Jul;148(1):83-6.
- 298-Thompson IM, Zeidman EJ Current urological practice: routine urological examination and early detection of carcinoma of the prostate.J Urol. 1992 Aug;148(2 Pt 1):326-9; discussion 329-30.
- 299- Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.,Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration.Urology. 1993 Sep;42(3):276-82
- 300-Long R, Giri S, Diver S, Duddy L, McKeown D, Moran KInt J Urol. Effect of prostate manipulation on the serum levels of complexed prostate-specific antigen and total prostate-specific antigen 2006 Jul;13(7):947-50.
- 301-Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH.Prostatic manipulation has a minimal effect on complexed prostate-specific antigen levels.BJU Int. 2000 Jul;86(1):65-7.

