

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**PROSTAT KANSER RİSKİNİ BELİRLEMEDE
SERUM PİTUİTER VE SEKS HORMONLARININ
ROLÜ**

Dr. Mustafa Sofikerim

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Haluk Özen

ANKARA
2004

TEŞEKKÜR

Bu tezin ortaya çıkmasında gerek fikirleriyle gerek kiŐiliĐiyle her tŸrlŸ katkı ve yardımda bulunan tez danıŐmanım Prof. Dr. Haluk Özen'e, asistanlık dŸnemim boyunca hiçbir fedakarlık ve Őzveriyi benden esirgemeyen tŸm anabilim dalı ŐĐretim Ÿyesi hocalarıma, tŸm uzman ve asistan arkadaşlarıma, tezimin biyoistatiksel açıdan çalıŐılması ve değerlendirilmesi sırasında yardımcı olan Dr. Erdem Karabulut'a, hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen hemŐire ve sağlık personeli gŸrev arkadaşlarıma, beni bu gŸnlere getiren aileme ve desteklerinden dolayı sevgili eŐime sonsuz teŐekkŸrlerimi sunarım.

ÖZET

Sofikerim M, Prostat kanser riskini belirlemede serum pituiter ve seks hormonlarının rolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Tezi, Ankara, 2004. Prostat kanseri erkek popülasyonunda hastalığa bağlı ölümler açısından önde gelen hastalıkların ilk sıralarında yer almaktadır. Erken tanı ise parmakla rektal inceleme, prostat spesifik antijen, transrektal ultrasonografi ve biyopsinin rasyonel bir biçimde kombinasyonu ile elde edilebilir. Bu çalışmamızda, kanser şüphesi ile prostat biyopsisi yapılan hastalarda, serum testosteron ve serbest testosteronun, LH, FSH'nın rolünü araştırdık. Çalışmaya alınan ve PRİ bulgusuna ve/veya PSA yüksekliğine bağlı olarak prostat biyopsisi yapılan toplam hasta sayısı 211'dir. PRİ'si normal ve PSA değeri 2,5 ng/ml altında olan toplam 210 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Prostat biyopsisi yapılan hastaların ortalama yaşı 63,91 (44-83), kontrol grubunda ise yaş ortalaması 54,26 (41-69) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Prostat biyopsisi yapılan grupta patolojik inceleme sonucunda 69 (%32,7) hastada prostat adenokanser tanısı konuldu. Hastaların PSA, s/t PSA oranları, prostat volüm tabanlı parametreleri, testosteron ve serbest testosteron, FSH, LH değerleri karşılaştırıldı. Patoloji sonucu prostat adenokanser olan hastaların serum testosteron değerleri anlamlı olarak diğer hastalar ve kontrol grubu hastalarından düşük olarak bulunmuştur. Aynı şekilde serum FSH değerleri adenokanser tanısı alan hastalarda anlamlı olarak diğer bütün hastalardan yüksektir. Normal serum total ve serbest testosteron değerleri sırasıyla ≤ 300 ng/dl ve ≤ 9 pg/ml olarak alındığı zaman düşük değerlerde kanser yakalama oranları anlamlı olarak yüksektir. Buradan yola çıkılarak yapılan çoklu analizde hiçbir serum hormon değeri prostat kanserini ayırmada s/t PSA oranı, PSA dansitesi ve transizyonel zon PSA dansitesi kadar yüksek değere ulaşamamıştır. Ancak hormon değerleri kendi içerisinde değerlendirilecek olursa PSA 2,5-10 ng/ml değerlerinde serum serbest testosteron seviyeleri prostat kanserini ayırmada kabul edilebilir değere ulaşmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat adenokanser, testosteron, PSA

ABSTRACT

Sofikerim M, The role of serum pituitary and sex hormones in predicting prostate cancer risk, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Urology, Ankara, 2004. Prostate cancer is one of the leading causes of mortality seen in men population. Early diagnosis of the disease can be assessed with the combination of digital rectal examination, serum PSA, and transrectal ultrasonography and the prostate biopsy. In our study we evaluated the role of serum testosterone, free testosterone, LH, FSH levels in patients who had prostate biopsy with the suspicion of prostate cancer. The number of patients who had prostate biopsy due to abnormal digital rectal examination and/or elevated PSA levels were 211. Two hundred and ten patients who had normal digital rectal examination and normal PSA levels smaller than 2.5 ng/ml were selected as the control group. The mean ages of patients who had prostate biopsy and the control group were 63,91 years (44-83), 54,26 years (41-69) respectively and were statistically different. The patient characteristics of PSA, free/total PSA ratio, volume based parameters, serum total testosterone, free testosterone, FSH, LH levels were compared. The patients who were diagnosed as prostate cancer had statistically lower levels of serum total testosterone compared to the control group and patients who did not have cancer. When normal ranges for serum free and total testosterone levels were defined as 9 pg/ml and 300 ng/dl respectively. Patients who had low testosterone and free testosterone levels had significantly higher cancer detection rates than the ones with high serum testosterone or free testosterone levels. However neither value reached a higher value than percent free PSA, PSA density and transitional zone PSA density to discriminate prostate cancer. But when we evaluate hormone levels seperately free testosterone had an acceptable value to discriminate prostate cancer when PSA level is between 2,5-10 ng/ml.

Key words: Prostate adenocancer, testosterone, PSA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ ve YÖNTEM	25
BULGULAR	28
TARTIŞMA	53
SONUÇ ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACT	Alfa 1 anti-kimotripsin
AR	Androjen resptörü
AUA	American Urological Association
BG	Biyopsi yapılan hasta grubu
BPH	Benign prostat hiperplazisi
CMIA	Chemiluminescent Microparticle Immunoassay
DNA	Deoksiribonükleik asit
FSH	Folikül stimule edici hormon
hK	İnsan kallikreini
KG	Kontrol hasta grubu
LH	Luteinize edici hormon
LHRH	Luteinize edici hormon salgılayan hormon
MG	alpha ₂ makroglobulin
MHz	Mega Hertz
PPD	Pozitif prediktif değer
PRİ	Parmakla rektal inceleme
PSA	Prostat spesifik antijen
PSAD	Prostat spesifik antijen dansitesi
RIA	Radioimmunassay
RRP	Radikal retropubik prostatektomi
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
S/T PSA	serbest/total PSA oranı
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TZ	Tranzisyonel zon
TZ PSAD	Tranzisyonel zon prostat spesifik antijen dansitesi

ŞEKİLLER

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1: Yıllara ve yaşa göre prostat kanser insidans ve mortalite oranları	6
4.1: Yaş- LH dağılımı (Biyopsi grubu)	35
4.2: Yaş- FSH dağılımı (Biyopsi grubu)	36
4.3: Yaş- sTestosteron dağılımı (Biyopsi grubu)	36
4.4: Yaş- s/t Testosteron dağılımı (Biyopsi grubu)	37
4.5: Serbest testosteron analizi (PSA 2,5-10 ng/ml)	41
4.6: s/t Testosteron analizi (tüm hastalar için)	42
4.7: PSA analizi (tüm hastalar için)	42
4.8: FSH analizi (tüm hastalar için)	42
4.9: Biyopsi Gleason- FSH dağılımı	45
4.10: RRP evre- pozitif kor sayısı oranı dağılımı	47

TABLolar

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1: Prostat biyopsisi yapılan gruba ait hastaların verileri	29
4.2: Prostat biyopsisi yapılmayan kontrol grubuna ait hastaların verileri	30
4.3: Prostat biyopsisi yapılan ve yapılmayan hastaların verilerinin karşılaştırılması	31
4.4: Patoloji sonucuna göre hastaların gruplandırılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	32
4.5: Yaş gruplarına göre kanser saptama oranları	33
4.6: Yaş gruplarına göre verilerin karşılaştırılması	34
4.7: PSA değerlerine göre kanser yakalama oranları	35
4.8: PSA değerlerine göre grupların serum hormon seviyeleri	38
4.9: PSA'nın 4 ng/ml'nin üstü ve altındaki değerlere göre değişkenlerin karşılaştırılması	39
4.10: ROC analizinde hesaplanan farklı parametrelerin sonuçları	40
4.11: Prostat biyopsisi sonucunda prostat adenokanser saptanan hastalarda Gleason skor dağılımı	43
4.12: Prostat biyopsi Gleason skorlarına göre verilerin dağılımı	44
4.13: Patolojik evrelere göre verilerin değerlendirilmesi	46
4.14: RRP Gleason skorlarına göre verilerin dağılımı	48
4.15: PSA (>2,5 ng/ml), PRİ ve TRUS'un çalışmamız sonuçlarına göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerlerinin (NPD) dağılımı	51
4.16: PSA (>4 ng/ml), PRİ ve TRUS'un çalışmamız sonuçlarına göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerlerinin (NPD) dağılımı	51
4.17: PSA> 2,5 ng/ml olan hastalarda PRİ ve TRUS bulgularına göre kanser yakalama oranları	51
4.18: PSA> 4 ng/ml olan hastalarda PRİ ve TRUS bulgularına göre kanser yakalama oranları	52

1. GİRİŞ

Prostat kanseri erkek popülasyonunda gerek görülme sıklığı gerekse hastalığa bağlı ölümler açısından önde gelen hastalıkların ilk sıralarında yer almaktadır. İlerlemiş hastalıkta ne yazık ki yüz güldürücü sonuçlar elde edilemediğinden; erken tanı, küratif tedavi verebilmek açısından önemlidir.

Uzun yıllar prostat kanser tanısı parmakla rektal inceleme (PRİ) yöntemiyle konulmaya çalışılmıştır. Ancak 15 yılı aşkın süredir, prostat spesifik antijenin (PSA) bulunması ve klinik olarak kullanılmasıyla birlikte, erken tanı için prostat kanser tarama çalışmaları gündeme gelmiştir. Verimliliği ve maliyeti üstünde pek çok karışıklık tartışmaları yapılmakla birlikte prostat kanseri için tarama yapılması önerilmektedir.

Bazı faktörler prostat kanserinin erken tanınmasının önemini göstermektedir. Öncelikle, hastaların erken evrede semptomlarının olmaması ve hastalık ilerlemedikçe sağlık kurumlarına başvurma ihtiyacı duymamaları ve erken dönemde tanı konulan organa sınırlı hastalığın tedavi edilebilir olması, ilerlemiş hastalıkta tedavide yüz güldürücü sonuçların alınamaması bu faktörlerin önde gelenleridir.

Teknolojinin gelişmesi ve yeni tanı araçlarının kullanımının mümkün olmasıyla, günümüzde prostat kanseri organa sınırlıyken yakalanabilmekte ve küratif tedaviler uygulanabilmektedir. Transrektal ultrasonografinin (TRUS) prostat görüntülemesinde yerini almasıyla birlikte biyopsi işlemleri daha az morbid, daha iyi sonuçlar verir hale gelmiştir. Biyopsi öncesi, bir hastanın kanser şüphesi yaratabilecek bulgularının olması gerekir. Serum PSA değeri şu an için kanseri öngörmede en değerli tanı aracıdır.

PSA, puberte döneminde serum leutinize edici hormon (LH) ve serum testosteron seviyelerinin artmasıyla beraber saptanabilir düzeylere ulaşmaktadır. PSA salınımı androjenler tarafından güçlü bir şekilde etkilenmektedir.

Prostat kanseri heterojen bir hastalıktır. Etiyolojisinde hormonlar, hormonlarla ilgili genler, reseptör proteinleri ve bunları etkileyen çevresel faktörler bulunmaktadır.

Prostat kanserinin başlangıcı ve progresyonunda androjenlerin önemli etkileri bulunmaktadır. Ancak prostat kanseri uzun bir latent periyoda sahiptir ve tanı

konulduğu zaman kanser başlangıcının zamanının net olarak belirlenmesi imkansızdır. Bu nedenle kanser hücrelerinin androjen metabolizması ile olan ilişkisinin de ne zaman başladığını belirlemek güçleşmektedir. Prostat kanseri, cerrahi ve medikal kastrasyonu takiben gerilemektedir, bu da prostat kanserinin androjenlere olan duyarlılığını göstermektedir.

Geçmiş yıllardan beri yapılan klinik çalışmalarda prostat kanserinin yüksek serum androjen değerleri ile olan ilgisi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda artmış serum androjen seviyelerinin , artmış prostat kanser riski ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda karşımıza çıkan metodolojik sınırlamalar kişiler arası ve laboratuvar arası farklılıklar ve kan örneklerinin alınma zamanı ve ölçüm zamanları arasındaki farklılıklardan ileri gelmektedir. Aynı zamanda çalışmaya dahil edilen hasta grupları 5. ve 6. dekattaki hastalardır. Önceki 20 yılı düşündüğümüz zaman kanserin oluşmasındaki ve progresyonundaki hormon seviyeleri hakkında bir fikir yürütmek olanaksızdır. Çünkü erkek hayatında prostat epitel hücrelerinin farklılaşma ve proliferasyonu prenatal dönem, puberte ve 5. dekatta gerçekleşmektedir (Aumuller G, 1991). Sonuç olarak 5. ya da 6. dekatta tek bir sefer yapılan hormon düzey ölçümü bir hastanın hayatı boyunca maruz kaldığı androjen seviyesini bize yansıtamaz. Aynı şekilde ölçülen hormon düzeyleri prostat dokusundaki androjenik aktiviteyi tam olarak yansıtmamaktadır, testosterondan elde edilen dihytestosteron prostat dokusundaki öncül androjendir. Çalışmalarda bulunan prostat kanser vakaları farklı evrede ve patolojik gradeleri farklı olan vakalardır. Örneklem sayılarının ve kontrol gruplarının az sayıda hasta içermesi bu çalışmaların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Henüz, klinikte androjenlerin hangi derecede prostat kanser riskini öngördükleri net değildir ve birçok grubun araştırma konusudur.

Bu bilgiler ışığında serum PSA değerleri ve parmakla rektal inceleme sonucu prostat biyopsisi yapılan hastalarda ek olarak serum LH, follikül stimüle edici hormon (FSH), testosteron ve serbest testosteron değerlerine bakılmıştır. Sonuçlar; biyopsi sonuçları ve PSA değerlerinin, parmakla rektal incelemenin normal olduğu biyopsi yapılmayan kontrol grubu hastalarının sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Literatürdeki bu yönde yapılan az sayıdaki çalışmalara önemli bir katkı yapacağı düşünülmüştür. Bu çalışma, prostat kanser tanısında serum

androjenlerinin, pituiter seks hormonlarının serum PSA değerleri ve derivasyonlarıyla karşılaştırıldığı özgün bir çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT KANSERİ: EPİDEMİYOLOJİ

Prostat kanseri, ırklara ve dünya coğrafyasına göre değişen oranlarda insidans ve mortalitesi olmakla beraber dünya üzerinde erkeklerde görülen en sık dördüncü kanserdir. A.B.D’de kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Prostat kanseri en sık siyah ırkta görülmektedir. A.B.D’deki Afrika kökenli erkekler toplumun diğer bireyelerine göre en yüksek prostat kanser insidansına sahiptirler. A.B.D’de 1995 yılı itibariyle Afrika kökenli erkeklerde prostat kanser görölme insidansı yüzbinde 170, Asya kökenli erkeklerde yüzbinde 82, Latin kökenli erkeklerde yüzbinde 104 ve beyaz ırkta ise yüzbinde 110’dur (Hankey ve ark, 1999). Dünyanın diğer bölgeleri değerlendirildiğinde ise batılı ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek oranda prostat kanseri görülmektedir. İskandinav ülkelerinde doğu Avrupa ülkelerine göre prostat kanser insidansı ve mortalitesi daha yüksektir. Örneğin; Norveç’te prostat kanseri yüzbinde 24 oranında görülürken bu oran İspanya’da yüzbinde 13’tür. Asya ülkelerinde özellikle Çin ve Japonya’da bu oran yüzbinde 4’tür ve dünyadaki en düşük prostat kanser insidansıdır (Landis ve ark, 1998; 1999). Dünyadaki ve etnik kökenler arasındaki prostat insidans değerlerinin bu denli farklı olması birçok nedene bağlıdır. Bunların başında genetik ve çevresel faktörlerler gelmektedir. A.B.D’de yaşıyan Japon ve Çin’li erkeklerin kendi ülkelerinde yaşıyanlara göre daha yüksek prostat kanser insidansına sahip olmaları çevresel faktörlerin etkilerini açıklamak için en uygun örnektir (Muir ve ark, 1999, Shimizu ve ark, 1999).

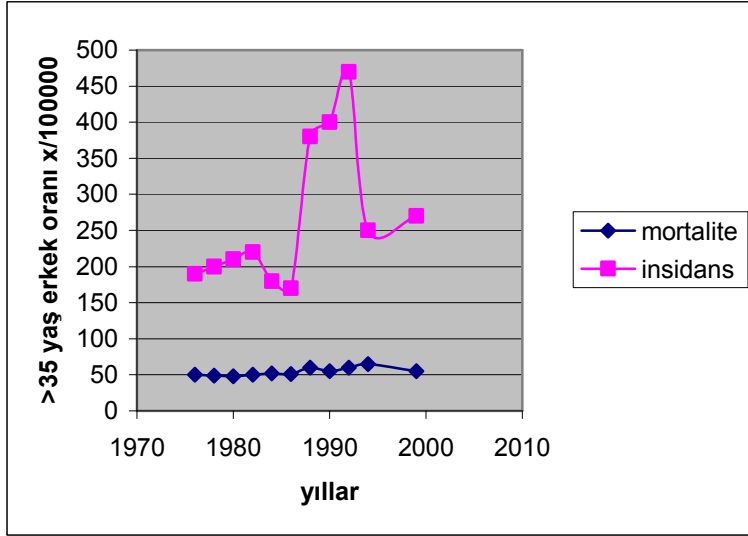
A.B.D’de ve tüm dünyadaki prostat kanser insidansı 1990’lı yıllardan bu yana artış göstermektedir. Bu artışıdaki en önemli iki faktörden biri PSA’nın yaygın klinik kullanımı ve diğeri ise PSA ile yapılan tarama çalışmalarıdır. Örneğin Hollanda’da 1971 yılında prostat kanser insidansı yüzbinde 36, 1989 yılında yüzbinde 55 iken 1990 yılında PSA’nın kullanılmasıyla bu oran yüzbinde 80’e yükselmiştir (Post ve ark, 1998; 1999). A.B.D’de yapılan çalışmalarda yaşa uyarlanmış prostat kanser insidansında 1973 ve 1988 yılları arasında yıllık yüzbinde

2,7'lik bir artış tespit edilmiştir (SEER 1999 verileri). Bu artış toplumun yaşlanması, transüretal rezeksiyonun yaygınlaşması sonucu daha sık organa sınırlı hastalığın yakalanması, ultrasonografi ve biopsi tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak daha fazla hastanın tanı alması gibi nedenlere bağlanmıştır. Bunu takip eden 1988 ve 1992 yılları arasında ise insidans yıllık yüzbinde 16,2'lik bir artış göstermiştir. Bu duruma neden olan en önemli faktör 1990'larda klinik kullanıma giren PSA'nın kanser tarama aracı olarak yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmasıdır. Danimarka'da yaygın prostat kanser taraması olmamasına rağmen elde edilen benzer artışlar ise tarama sonucunda artan kanser insidansından çok gerçekten klinik prostat kanser insidansının artmasına bağlanmıştır. Prostat kanser insidansı 1943 yılında yüzbinde 11.5'ten, 1998 yılında yüzbinde 30,9'a yükselmiştir (Brasso ve ark, 1998; Brasso ve İverson, 1999).

Ülkemizde prostat kanser insidansı konusunda kesin belirtilmiş rakamlar yoktur. Ancak Fidaner ve ark (2001)'nin 1993-94 yılları arasında İzmir'de yaptıkları çalışmada prostat kanserinin İzmir'deki insidansı yüzbinde 9,1 olarak belirtilmiştir. Bu oran Doğu Avrupa ülkeleri seviyesinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nin 12 de biridir. Aynı araştırma sonucunda prostat kanseri erkeklerde ürogenital kanserler arasında mesane kanserinin (yüzbinde 13) ardından ikinci sırayı aldığı ve tüm kanserler içinde akciğer, mesane, deri ve larinks kanserlerinden sonra 5. sırada olduğu belirtilmiştir.

Prostat kanseri genellikle yaşlı erkek hastalarda görülmekle beraber en çok yeni prostat kanseri tanısı 65'li yaşlarda konulmaktadır. 1970'li yıllardan bu yana 50 ile 59 yaşları arasındaki erkeklerde prostat kanser insidansı artmaktadır. 1973 yılında yüzbinde 35 olan bu insidans hızı 1989 yılında yüzbinde 70'e yükselmiştir (Hankey ve ark, 1999). Altmış yaş üzeri erkeklerin aksine bu oran 50'li yaşlardaki erkeklerde giderek artmaktadır. Bu durum klinik taramaların etkisinin karakteristiğidir. Sonuçta prostat kanseri orta yaş erkeklerin hastalığı olmaktadır.

Prostat kanser tanı insidansındaki bu dramatik değişikliklere ek olarak tanı evresinde de değişiklikler gerçekleşmiştir. PSA testinin kullanılmaya başlamasından bu yana lokal evre prostat kanserinin insidansında artış olmakla beraber, metastatik hastalık insidansında düşme izlenmiştir (Şekil 2.1) (Newcomer ve ark, 1997). Beyaz erklerde 1988 yılı ile 1992 yılları arasında lokal evre prostat kanseri tanısı yılda



Şekil 2.1 Yıllara ve yaşa göre prostat kanser insidans ve mortalite oranları
(Newcomer ve ark, 1997)

yüzbinde 18,7'lik bir artış göstermiş ve 1995 yılına kadar ortalama yıllık yüzbinde 9,8'lik bir düşüş göstermiştir (Hankey ve ark, 1999). Buna karşılık metastatik prostat kanser insidansı 1988 yılı ile 1992 yılları arasında yıllık yüzde 1,3'lük bir düşüş göstermekle beraber 1995 yılına kadar bu oran yıllık yüzde 17,9'dur. Bu değişikliklere paralel olarak radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastaların oranı 1983 yılında %7'den 1992 yılında %32'ye yükselmiştir (Hankey ve ark, 1999). Radikal prostatektomi ile tedavi edilen klinik T1c evre prostat kanserlerinin oranı 1988 yılında %10 iken 1996 yılında %73'e çıkmıştır. Aynı şekilde patolojik olarak organa sınırlı hastalık insidansı %40'tan %75'e yükselmiş ve pozitif cerrahi sınır ve seminal vezikül invazyon oranı sırasıyla %30'dan %14'e ve %18'den %5'e düşmüştür (Stamey ve ark, 1998). Bu sonuçlar yazarlar tarafından artan prostat kanser taramasının tanı sırasındaki yaş ve evrede oluşturduğu değişiklik olarak yorumlanmaktadır.

Prostat kanserine bağlı mortalite değerlendirildiğinde ise 1999 SEER verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 1973-87 yılları arasında %0,9, 1987-91 arasında %3 oranında artış saptanmışken, takip eden yıllarda 1991-94 arasında %0,7 ve 1995-99 yılları arasında %4,3'lük bir düşüş izlenmiştir. A.B.D'de 1990 yılında 40000 kişi prostat kanseri nedeniyle ölmüştür. Bu sayı 1999 yılında 37,400 olarak, 2000 yılında 31,900 ile 1990 yılına göre %25'lik bir düşüş göstereceği

tahmin edilmektedir. Yazarlar mortalitedeki bu düşüşün erken tanı sayesinde hastalara uygulanan etkili ve erken tedavi yöntemlerinin eseri olduğunu öne sürmektedirler. Buna karşılık Hollanda'da mortalite oranı 1994 yılından bu yana yüzbinde 33 değerine yükselmiştir (Post ve ark, 1999). İsveç'te ise mortalite oranı 1987-95 yılları arasında yüzbinde 28 ile 33 değerleri arasında kalmış ve düşüş izlenmemiştir (Helgesen ve ark, 1996; Sandblom ve ark, 2000).

Sonuç olarak prostat kanser insidansındaki ve erken evre hastalık oranındaki artışı PSA ile taramaya bağlamak mümkündür. Aynı zamanda tarama ve agresif tedavi protokolleri mortalitedeki düşüşü açıklamaktadır (SEER, 1999).

2.2 ETİYOLOJİ:

Prostat kanserinin başlaması ve progresyonunda etiyolojik nedenler tam olarak belirli olmamakla beraber, elde olan veriler genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın oluşumunda birlikte rol aldığını desteklemektedir. Prostat kanseri diğer solid kanserlerden ayrı olarak iki formda izlenir: klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri ya da latent form, diğeri ise klinik ya da aktif prostat kanseri olarak adlandırılmaktadır. Elli yaşını aşmış erkelerin %30'unda, 80 yaşını geçmiş erkeklerin ise %60 ile %70'inde klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri bulunmaktadır (Pentyala ve ark, 2001).

Prostat kanserinin ortalama %10'nu herediter prostat kanseri oluşturmaktadır (Steinberg ve ark, 1990). Sporadik prostat kanseri ise geri kalan %90'ı oluşturmaktadır. Yüksek riskli ailelerin incelenmesiyle elde edilen verilere göre bir kısım prostat kanserli hastalarda 1. kromozomun uzun kolunda olan değişiklikler gösterilmiş ve bunun da erken yaşta prostat kanserinin görülmesine neden olduğu belirtilmiştir (Smith ve ark, 1996). Sporadik prostat kanseri gelişiminde birinci basamak olan normal prostat epitelinin histolojik kansere dönüşmesinde etkili olan olayların, germ hücre mutasyonları ve metilasyon değişiklikleri olduğu yönünde güçlü deliller vardır. Histolojik prostat kanserinin lokalize klinik kansere dönüşmesinde bazı tümör supresör genlerin kaybının sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Primer prostat tümörlerinin %70'inde 8p22 kromozomunda delesyonlara rastlanılmıştır (Macoska ve ark, 1994, 2000).

Lokalize prostat kanserinin metastatik forma dönüşmesinde bir dizi kromozom mutasyonları, onkogen aktivasyonu ve tümör supresör genlerin kaybolması sorumlu tutulmaktadır. 10q kromozomundaki delesyon lenf nodu tutulumu olan hastalığın %43'ünde gösterilmiştir (Rubin ve ark, 2000). MYC onkogeninin amplifikasyonu lokal ileri hastalıkta progresyonu predikte etmektedir (Sato ve ark, 1999). Aynı süreçte, tümör baskılayıcı 16. kromozomdaki delesyonlar ve E-cadherin ekspresyonundaki bozulmalar, sıklıkla metastaz ve progresyonla ilişkili olmaktadır. Kromozom 17p tarafından kodlanan p53 protein inaktivasyonu ve kromozom 13q'da yer alan retinoblastoma geninin kaybı metastatik hastalıkta gösterilen genetik ve moleküler değişiklikler arasında sayılmaktadır. Androjen resptörlerinde oluşan mutasyonlar sonucunda androjene duysız hücre toplulukları oluşmakta ve prostat kanser progresyonu meydana gelmektedir.

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ:

Klasik ve epidemiyolojik çalışmalar prostat kanser oluşumunda olası risk faktörleri göstermişlerdir. Hastalığın oluşumunda çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır.

Prostat kanser başlangıcı ve progresyonu androjenlerin etkisi altındadır. Prostat kanseri androjenlere sensitiftir ve medikal ya da cerrahi kastrasyon sonrası regrese olur. Erkek seks hormonları yani androjenler, testiste, adrenal bezde ve aynı zamanda prostat, deri gibi çevre dokularda üretilmektedir. Erişkin erkeklerde en önemli iki androjen testosteron ve dehidrotosterondur. Testosteron dolaşımdaki major androjen iken, dehidrotosteron ise dokudaki major androjendir. Sağlıklı erişkin bir erkekte dolaşımdaki testosteronun %90'nı testiste leydig hücreleri tarafından, geri kalan %5-10'nu ise adrenal bezler tarafından üretilmektedir. Dolaşımda testosteronun %44'ü seks hormon bağlayıcı globuline, %54'ü albumine bağlı olarak %1-2'si de serbest olarak bulunmaktadır. Testosteronun tersine dehidrotosteronun sadece %25'i testiste üretilirken geri kalan %75'lik bölümü ise çevre dokularda (örn. prostat ve deri) 5 α -redüktaz enzimi ile testesterondan elde

edilir. İnsanda iki tip enzim bulunmaktadır. Tip 1 enzim (SRD5A1 geni tarafından kodlanır) daha çok saç ve deride bulunur. Tip 2 enzim ise (SRD5A2 geni tarafından kodlanır) daha çok prostat ve genital deride bulunur. Dokuda bulunan dehidrotestosteron seviyeleri testosterondan birkaç kat daha fazladır ancak dolaşımdaki seviyesi ise testosteron seviyesinin sadece %10'nu kadardır çünkü dehidrotestosteron çoğunlukla dokuda üretilmektedir. Prostat dokusunda dehidrotestosteron androjen reseptör proteini aracılığıyla işlev gösterir. Androjen reseptörüne (AR) bağlanarak dehidrotestosteron-androjen reseptör kompleksi oluşturur (Testosteron androjen reseptörüne daha düşük bir affiniteyle bağlanır). Dehidrotestosteron-androjen reseptör kompleksi daha sonra prostat DNA'sına bağlanır ve sonuçta DNA sentezi ve hücrel proliferasyon gibi bir takım olaylar dizisi başlar. Dokudaki androjen reseptörü ile birçok olaylar ortaya konulmuştur. AR'deki CAG trinükleotid tekrarlarının uzunluğu ile reseptörün transaktivasyon arasında olan ilişki yapılan deneylerde gösterilmiştir (Chamberlain NL ve ark, 1994). Ancak günümüzde ne kadar dehidrotestosteronun reseptör saturasyonu ve işlevlerin başlatılması için gerekli olduğu bilinmemektedir. Ancak androjen ablasyonu uygulanan prostat kanserli hastalarda çok az miktarda olan adrenal kökenli androjenler bile hipersensitif durumda olan reseptörleri aktive edebilirler (Culig Z ve ark, 2000). Aynı zamanda androjen yokluğunda, androjen dışı hormonlar da (estrojen, insulin benzeri büyüme faktörleri) androjen reseptörleri ile kompleks oluşturularak androjen benzeri etkileri başlatabilir. Sonuçta bu olaylar dizisi tümör büyümesini androjenden bağımsız olarak sağlamaktadır. Bu durum ileri evre prostat kanserinde sıklıkla karşılaşılan önemli bir klinik durumdur. Ancak AR'nün androjen bağımsız uyarılmasının prostat kanserinin etiolojisinde daha erken basamaklardaki rolü hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. In-vitro çalışmalarda androjen reseptör koaktivatörleri gösterilmiştir (ARA 70, ARA 55, p160, BRCA1, AIB1 ve CBP) ve 5-10 kat etkili olarak transkripsiyonel aktiviteyi başlatabilirler. Bu aktivitenin ölçülebilmesi için doku immünohistokimyasal boyama çalışmaları gerekmektedir, bu da epidemiyolojik çalışmalarda sınırlama getirmektedir. Aynı şekilde dokuda bulunan testosteron ve dehidrotestosteron seviyelerini ölçmek te pratikte mümkün değildir. Çünkü vaka kontrolleri için sağlıklı bireylerden prostat doku örnekleri almak gerekmektedir, eğer alınsa bile ölçülen hormon miktarları, dokunun her parçasının fibromusküler yapısı, epitel komponenti, vasküler paterni açısından

farklılık göstereceği için gerçek ve homojen değerleri yansıtmayacaktır. Ross ve ark. (1986) Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde daha yüksek oranda prostat kanseri görülmesinin serumdaki yüksek androjen seviyelerine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde serum testesteron seviyesinin diğerlerine göre %15 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (Ross ve ark, 1998). Daha sonra yapılan çalışmalarda serum androjen seviyesinin prostat kanseri oluşması ile olan ilişkileri incelenmiş ancak küçük örneklemelerin ve zayıf kontrol gruplarının varlığı bu çalışmaların yorumlanmasını engellemiştir. Aynı zamanda Barrett-Connor ve ark. 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada prostat kanser riskinin serum testosteron seviyesi, serum testosteron bağlayıcı globulin seviyesi ve 5 α -redüktaz aktivitesi ile bir ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir. Ancak Gann ve ark. 1996 yılında artan serum testosteron seviyesi ile anlamlı olarak artan prostat kanser riski olduğunu savunmuşlardır. Bu çalışmalarda öne sürülen bazı teorik ve teknik eksiklikler örneğin; testosteron seviyesinin gün içinde değişkenlik göstermesi ve prostat dokusunun endojen hormonlara olan yanıtının kesin bir şekilde ölçülmesinin olanaksız olması öne sürülmüştür. Sonuçta androjen ve androjen metabolitlerinin hangi seviyede prostat kanserinin oluşumunda rol oynadıkları ve prostat kanser riskini ne derecede öngördükleri henüz tam olarak gösterilememiştir.

Bratt (2002), kalıtımın en kuvvetli risk faktörü olduğunu belirtmiş ve herediter prostat kanserinin sporadik vakalardan 6-7 yıl önce ortaya çıktığını belirtmiştir. Ailesinde prostat kanseri olan bir kişinin prostat kanserine yakalanma riski daha fazladır. Birinci dereceden akrabasında prostat kanseri bulunan bir kişinin prostat kanseri olma riski iki kat artarken, eğer akraba sayısı iki ve üç olursa bu risk sırasıyla 5 ve 11 kat artar. Herediter prostat kanserinin tüm tanı alan prostat kanser vakalarının %9'unu oluşturduğu ve 55 yaş öncesi tanı alan hastaların %43'ünün bu grupta olduğu belirtilmiştir. Bu kalıttan 1.kromozomun uzun kolundaki HPC1 geni sorumlu tutulmaktadır (Smith ve ark, 1996; Xu, 2000). Klinik olarak değerlendirildiğinde familial prostat kanserinin daha agresif olduğu belirtilmiş ancak Johns Hopkins'te yapılan bir çalışmada sporadik ve familial prostat kanser patolojileri arasında ve radikal prostatektomi sonrası alınan sonuçlarda bir fark izlenmemiştir (Carter ve ark, 1993; Bastacky ve ark, 1995).

Prostat kanseri belirgin coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. En yüksek risk Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da görülmektedir. En düşük risk ise uzak doğuda

görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde zencilerde beyazlara göre prostat kanserine yakalanma riski daha yüksek bulunmuştur. Prostat kanserinin tüm evreleri göz önüne alındığında 5 yıllık yaşam oranları zencilerde %87 ve beyazlarda %94 olarak belirtilmektedir. Bu farklılık, tümör büyüme hızı, tümör baskılayıcı genler ve onkogenler gibi faktörlerin ırklar arasında farklılık göstermeleri gibi faktörlerle açıklanabilir (Brawer, 1999). Ancak latent prostat kanseri bütün toplumlarda aynıdır.

Diyet ve sonuçta diyetle alınan maddelerin prostat kanseri oluşumu riskinde olası bir faktör olduğu belirtilmektedir. Yağ ve kırmızı etten zengin beslenmenin prostat kanser riskini arttırdığı belirtilmektedir (Aronson ve ark, 1999). Bu risk yağların serum testosteron seviyesini artırması aynı zamanda yağların serbest radikallerin kaynağı olması ile açıklanabilir. Giovannucci ve ark. (1999) yüksek likopen alınının %21 oranında prostat kanser riskini azalttığını belirtmişlerdir. Bu durum likopenin potent bir anti-oksidan olması ile açıklanabilir. Son dönemlerde selenyum ve E Vitamini alınının prostat kanserine karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir.

Vazektomi, prostat kanseri için bir risk faktörü olarak öne sürülmüşse de bu ilişki net olarak ortaya konulamamıştır (Giovannucci ve ark, 1993a, 1993b; Stanford ve ark, 1999). DNA virüsleri, özellikle HSV tip 2 prostat kanseri için risk faktörü olarak araştırılmış fakat kanıtlanmış bir ilişki bulunamamıştır. Bunların dışında sigara ve alkol kullanımının, cinsel aktivitenin prostat kanseri ile olan ilişkileri net olarak ortaya konmuş değildir.

2.4. PROSTAT KANSERİNİN PATOLOJİSİ:

Prostat kanserleri %98 oranında adenokanserdir ve çoğunlukla periferik zondan köken alır (%70). %5-15 oranında santral zondan, geri kalan vakalarda ise transizyonel zondan köken alır (periüretral ya da anterior). Vakaların %85'inde adenokanser multifokal yerleşimlidir. Parmakla rektal incelemede unilateral yerleşimli gibi izlenen tümörlerin %70'inin patolojik inceleme sonrası bilateral olduğu gösterilmiştir. 40 yaşındaki her 100 erkekte 30'unda mikroskopik latent

prostat kanseri vardır. Önemli bir bölümü çok yavaş geliştikleri için klinik önemli hale gelmezler.

Adenokanser dışında prostatta, %1-4 oranında transizyonel hücre karsinomu, %0.1-0.2 oranında mezenkimal tümörler görülebilir. Mezenkimal tümörlerden yetişkinlerde en sık izlenilene leiomyosarkomdur. Bunların dışında çok düşük oranda prostatın kronik lösemik infiltrasyonu izlenebilir.

Prostat kanserinin derecelendirilmesinde Gleason skorlama sistemi kullanılır (Gleason, 1974). Bu skorlama sisteminde prostat glandüler yapısı dikkate alınır. Puanlama en iyi differansiye glandın skoru 1, en kötü differansiye glandın skoru 5 olacak şekilde yapılır. Buna göre, en sık görülen gland yapısının skoru ile ondan daha az görülen glandın skoru belirlenerek, ikisinin toplamı alınır ve toplam bir skor elde edilir. Buna Gleason toplam skoru da denmektedir. Bu toplam skor prostat kanserinde çok önemli bir prognostik göstergedir.

Prostat kanserinde lokal tümör yayılımı; prostat kapsülünün invazyonu, seminal vezikül invazyonu ya da rektum invazyonu şeklinde izlenebilir. Seminal vezikül invazyonu en sık tümörün prostat kapsülünü aşarak direkt yayılımı ile gerçekleşir.

Prostat kanserinin uzak metastazları en sık sırasıyla lenf nodlarına, kemiğe ve daha az sıklıkla akciğere olur.

2.5. PROSTAT KANSERİNİN TANISI:

2.5.1. Semptomlar:

Prostat kanseri çoğunlukla üretradan uzak glandın periferinde bulunduğu için erken dönemde bulgu vermez. Hastada semptomların bulunması hastalığın lokal ileri ya da metastatik olduğunu destekler. Prostat kanserinin üretraya ya da mesane boynuna doğru gelişmesiyle bir hastada işeme ile ilgili irritatif ve obstrüktif semptomlar izlenir. Lokal yayılım ile ejakulatuar kanalların obstrüksiyonu sonucu hematospermi ve ejakulatın azlığı izlenebilir. Ekstrakapsüler yayılım ile sinir invazyonu sonucu empotans izlenebilir.

Metastatik hastalıkta kemik tutulumu sonucu ağrı, patolojik kırıklar, kemik iliği invazyonu sonucu anemi izlenebilir. Pelvik lenf nodlarının tutulumu ile alt ekstremitelerde ödem izlenebilir. Aynı zamanda lenf nodu tutulumuna bağlı ureter obstrüksiyonu izlenebilir. Bunu yanı sıra nadir olmakla birlikte periüreteral yayılıma

bağlı retroperitoneal fibröz, paraneoplastik sendromlar ve dissemine intravasküler koagülasyon izlenebilir. Tüm bu semptomlar ilerlemiş ya da metastatik hastalıkta izlenen semptomlardır. Ancak son yıllarda, 1980 yılından bu yana PSA'nın yaygın kullanılmaya başlamasıyla beraber prostat kanserli hastaların başvuru şekilleri oldukça değişmiştir. Günümüzde prostat kanseri tanısı çoğunlukla PRİ ve serum PSA seviyesi ölçümü ile konulmaktadır. Böylece ilerlemiş hastalıkla yakalanan prostat kanserli hastaların oranı giderek düşmüştür.

PRİ ve PSA'nın rutin olarak kullanılmasıyla prostat kanser taramasının yapılması ile tanı konulan hastalarda tedavinin uygulanması ve böylece hastalığa bağlı mortalitenin azaltılıp azaltılmadığı tartışmalı bir konudur (Smith ve ark, 2000). Prostat kanser taraması yapılmasına karşı olan kişiler; birçok prostat kanserli hastanın prostat kanserinden ölmediğini, erken tanı ile yapılan tedavilerin de hastaya ek morbidite getirdiğini ve bu nedenle birçok hastanın gereksiz yere tedavi edildiğini bunun da ek mali yük getirdiğini savunmaktadırlar (Levefre ML, 1998). Prostat kanser taraması ile hastalık daha erken evrede yakalanmakta ve ilerlemiş hastalığın aksine tedavisi mümkün olmaktadır. 1991 yılından bu yana ileri hastalık insidansının yıllık %17.9 oranında azalma göstermesi aynı zamanda PSA taramasının izlenen prostat kanser mortalitesinin azalmasını da sağladığını destekler (Hankey ve ark, 1999, Gann, 1997). Bu bilgiler ışığında 2000 yılında AUA kongresinde (American Urological Association), sağlık çalışanlarına, hastalarına prostat kanserinin erken tanı ve tedavisinin potansiyel yarar ve risklerinin detaylı bir şekilde anlatılması önerilmiştir (Thompson ve ark, 2000).

2.5.2. Tanı Yöntemleri:

Prostat spesifik antijen (PSA), parmakla rektal inceleme (PRİ) ve transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biyopsi üçlüsü prostat kanserinin erken tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. PRİ ve serum PSA kombinasyonu prostat kanser riskinin belirlenmesinde en yararlı birincil kombinasyondur (Catalona ve ark, 1994). Düşük prediktif değeri ve yüksek maliyeti nedeniyle TRUS birincil tanı yöntemi olarak önerilmemektedir (Flanigan ve ark, 1994).

2.5.3 Prostat Spesifik Antijen:

PSA, insan kallikrein (hK) ailesine ait bir serin proteazdır. Pankreatik/renal kallikrein (hK1), glandüler kallikrein (hK2) diğer serin proteazlardır. Tüm serin proteazların geni 19. kromozomda bulunmaktadır (Diamandis ve ark, 2000). PSA ve hK2 androjenlerin kontrolü altında prostat epitelinden salgılanmakta, serum ve seminal sıvıda bulunmakta ve endojen proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturmaktadırlar. PSA, seminal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda (mg/ml) bulunurken, serumda normal olarak düşük konsantrasyonda (ng/ml) bulunur. Serum PSA'sı yüksek oranlarda (%65-90) kompleks formunda izlenir. Bu kompleks form PSA'nın α_1 antikimotripsin (ACT) ve α_2 makroglobulin (MG) gibi iki proteaz inhibitörüne bağlanması ile oluşur. Kompleks PSA dışında izlenen serbest PSA (%10-35 oranında) ise prostat epitel hücrelerinden inaktif formda salgılanan (proteolitik aktivitesi olmayan) ve serumda ölçülebilen şeklidir. ACT ile kompleks yapan PSA ve serbest PSA serumda ölçülebilen formlardır. Kompleks PSA'nın atılımı karaciğer aracılığıyla olmaktadır. Prostat dokusundan salgılandıktan sonra PSA'nın serum yarılanma ömrü 2-3 gündür (Stamey ve ark, 1987). Böylece radikal prostatektomi sonrası PSA'nın ölçülemez düzeylere inmesi operasyonu takip eden birkaç hafta içinde olacaktır (Partin ve ark, 1996). Serbest PSA'nın yarılanma süresi 2-3 saat kadardır ve bu sürenin daha kısa olması serbest PSA'nın böbreklerden glomerüler filtrasyon yolu ile atılması ve antiproteazlarla kompleks oluşturulması ile açıklanabilir.

PSA salınımı güçlü bir şekilde androjenler tarafından etkilenmektedir. Pubertede serumda PSA'nın ölçülebilir düzeylere ulaşması serum LH ve testesteron seviyelerindeki yükselme ile gerçekleşir. Serum PSA seviyesinin yükselmesi normal prostatik yapının bozulması ve buradan dolaşıma katılması sonucunda gerçekleşir. Bu duruma benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit, prostat kanseri gibi durumlar neden olabileceği gibi, prostat masajı, prostat biopsisi de aynı duruma neden olabilir. Prostat biopsisi sonrası yükselmiş PSA'nın normal sınırlara düşmesi 4 hafta gibi bir sürede gerçekleşir. PRİ'nin serum PSA düzeyinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (Crawford ve ark, 1992). Ejekülasyonun PSA değerini yükseltmesi nedeniyle, ejakülasyon ya da seksüel aktiviteden 48 saat sonra PSA testi yapılmalıdır (Tchetgen ve ark, 1996). Prostat kanseri, BPH, prostatit varlığı serum PSA değerini

yükselten en önemli faktörlerdir (Wang ve ark, 1981, Robles ve ark, 1988). PSA yüksekliği prostata ait bir hastalığın varlığını göstermekle beraber bu PSA yükselmesi prostat kanserine spesifik değildir.

Prostat kanseri ve BPH'ne yönelik uygulanan tedaviler prostat epitel hacmini azaltarak serum PSA seviyesinde düşmeye neden olurlar. Orşiektomi, antiandrojenler, LHRH analogları, 5-alfa-redüktaz inhibitörleri gibi hormonal manipülasyonlar, prostatın cerrahi eksizyonu, radyoterapi serum PSA düzeyini düşüren işlemlerdir. 5-alfa-redüktaz inhibitörü olan finasteridin 12 ay kullanımından sonra PSA'yı %50 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (Guess ve ark, 1993).

Klinikte PSA'nın kullanımı prostat kanser yakalama oranlarını sadece PRİ ile kanser yakalama oranlarının üzerine çıkarmaktadır. Sonuçta PSA'nın PRİ ile birlikte kullanılması PRİ'nin pozitif öngörü değerini ve organa sınırlı prostat kanserinin tanı alma oranını arttırmaktadır. Serum PSA değerinin yüksek olması prostat kanseri için, tek başına PRİ ya da TRUS anormalliğinden daha yüksek bir pozitif öngörü değerine sahiptir. PSA prostat kanserinin objektif bir değerlendirmesi iken, PRİ ve TRUS yapan kişiye bağımlı inceleme metodlarıdır (Cooner ve ark, 1990). PSA'nın prostat kanseri için tek başına en yüksek pozitif öngörü değerine sahip olmasına karşılık PRİ olmaksızın tek başına kullanımı önerilmemektedir. Çünkü prostat kanserli hastaların %25'inde serum PSA değeri 4 ng/mL'nin altındadır. Prostat kanserinin erken tanısının en etkili yöntemi PSA'nın PRİ ile birlikte kullanılmasıdır (Schroder ve ark, 1998). PSA testi prostat kanser tanısı almaya kadar geçen süreyi azaltmaktadır. Böylece sadece PRİ ile tanı alan kanserlerin aksine, tanı alan organa sınırlı prostat kanser oranı artmaktadır. PSA kullanılmaya başlamadan önce tanı alan prostat kanserli hastaların donmuş serumlarında üst sınır 4 ng/mL alınarak PSA bakılmasıyla yapılan çalışmalarda, PSA testiyle prostat kanser tanılarının ortalama 5,5 yıl öncesinden konulmasının mümkün olduğu gösterilmiştir (Gann ve ark, 1995).

Üst sınırı 4 ng/mL olarak alınan PSA testi ve anormal PRİ'nin birlikte kullanıldığı bir tarama çalışması ile, radikal cerrahiye takiben %70 oranında organa sınırlı prostat kanseri tanısı verilebileceği gösterilmiştir (Catalona ve ark, 1994). PSA ile tanı konulan prostat kanserlerinin (T1c evresi) tümör boyut, grade ve patolojik evreleri, PRİ (T2 evresi) ile tanı konulan kanserlerle karşılaştırıldığında birbirlerine benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (Epstein ve ark, 1994).

PSA'nın prostat kanserinin erken tanısında yaygın olarak kullanımı sonucu, testin özgüllüğünü arttırmak amacıyla çeşitli modifikasyonlar geliştirilmiştir. Buradaki amaç kanserli olan ve kanserli olmayan hastaların bu testle doğru bir şekilde belirlenmesidir. Buna göre; yaşa spesifik PSA üst sınırları, PSA dansitesi, PSA transizyonel zon dansitesi, serbest ve total PSA değerleri, PSA ikiye katlanma zamanı, PSA hızı ve PSA moleküler formları gibi modifikasyonlar getirilmiştir.

Uzun yıllardır PSA'nın üst sınırı 4 ng/ml olarak alınmaktadır. PSA'nın 4 ng/ml'nin üzerinde olanları ancak %25'i prostat kanseri iken, PSA'nın 10 ng/ml'nin üzerinde olanların prostat kanseri oranları %60'a kadar bildirilmiştir. Ancak prostat kanserinin ayırıcı tanısını yapabilmek için prostat biyopsisi gibi ileri tetkiklerin başlatılmasının hangi PSA değerinin üstünde olması henüz tartışmalıdır (Carter, 2000). PSA üst sınırının 4 ng/ml'nin altına düşürülmesi ile daha fazla sayıda hasta prostat kanseri tanısı alacak ve aynı zamanda daha fazla sayıda hastaya gereksiz biyopsi yapılacaktır, bu da ek morbidite getirecektir. Buna karşılık PSA üst değerinin daha aşağıya çekilmemesi ile bazı klinik önemi olan prostat kanserleri atlanacaktır.

Son yıllarda PSA üst sınırını aşağıya çekmekle ilgili yapılan çalışmalar yayınlanmıştır. Bir çalışmada PSA'nın üst sınırının 2,5 ng/ml'ye indirilmesi ile anlamlı oranda prostat kanseri yakalandığı belirtilmektedir (Babaian ve ark, 2001). Catalonia ve arkadaşları 1997 yılında, PRİ'nin normal olduğu ve PSA değerlerinin 2,5 ile 4 ng/ml arasında olan 332 hastada yaptıkları biyopsiler sonucunda 72 hasta (%22 oranında) prostat kanseri tanısı almıştır. Bu hastaların cerrahi tedavi uygulananlardan %81'inde organa sınırlı prostat kanseri, %17'sinde ise klinik önemsiz prostat kanseri sonuçları elde edilmiştir. Bu sonuçlar bize PSA'nın 4 ng/ml'nin altında iken prostat kanseri tanısı alan hastalarda kür şansının daha yüksek olabileceğini göstermektedir.

PSA'nın klinikte ve toplum taramalarında yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte prostat kanserinin tanı evresi ve tedavi sonrası sonuçlar değerlendirildiğinde; prostat kanserinin daha önceki yıllara göre daha erken evrede tanı aldığı ve hastalığın daha yüksek oranlarda organa sınırlı olduğu görülmüştür (Derweesh IH ve ark, 2004, Horninger W ve ark, AUA 2004). Benzer bir sonuç kliniğimizde yapılan bir analizde gösterilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1991 ve 2002 yılları arasında radikal prostatektomi yapılan 247 hasta retrospektif olarak 50'şerlik gruplar

halinde değerlendirilmiştir. İlk gruptaki hastaların %20'si T1c evresinde iken bu oran giderek artmakta ve son grupta ise %64'e ulaşmaktadır (Akbal ve ark, 2002).

Yaşa Göre PSA

Serum PSA değeri yaşla birlikte artış göstermektedir. Bunun nedeni ise yaşla büyüyen prostat bezidir. Bu yaş grubunda doğru hastalara prostat kanseri tanısı konulması için PSA etkinliğini arttırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Buna göre yaşa uygun PSA üst sınırları belirlenmiştir. Bu sayede kanser yakalamada daha başarılı olduğu öne sürülmüştür (Morgan ve ark, 1996). Morgan ve ark, yaptığı çalışmada belirlenen yaşa göre PSA üst sınırları ile popülasyonda prostat kanserinin %95 oranında tanımlanabileceğini savunmuştur. Bu çalışmaya göre 40 ile 50 yaş arası grupta PSA üst sınırı 2,5 ng/ml, 50-60 yaşları için 3,5 ng/ml, 60-70 yaşları için 4,5 ng/ml, 70-80 yaşları için 6,5 ng/ml olması gerektiğini belirtmişlerdir. Böylece hedef kitle olan genç popülasyonda daha çok prostat kanseri tanısı konurken, yaşlı grupta ise gereksiz girişimlerin engellendiği savunulmaktadır.

Ancak son yıllarda daha az oranda prostat kanserini kaçırmak amacıyla daha düşük üst PSA sınır değerleri kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Sterbis J ve ark. AUA 2004'te sundukları bir çalışmada yaşa spesifik daha düşük PSA üst sınırları ile daha düşük evrelerde tanı alan ve kür şansı daha yüksek prostat kanserlerinin oranının arttığını savunmuşlardır (Sterbis J ve ark, AUA 2004).

Ancak yaşa göre PSA sınırları belirlenerek yapılan başka bir çalışmada ise PSA'nın düşürülmüş üst sınır değerlerinin aksine prostat kanser tanı yaşının organa sınırlı hastalığı öngörme açısından daha değerli olduğu belirtilmiştir. Böylece daha genç yaşta tanı konulması ile prostat kanserinin mortalitesinin daha düşük olacağı belirtilmiştir (Carter HB ve ark, 1999).

Catalona ve ark.'nın 1994 yılında yaptıkları çok merkezli bir tarama çalışmasında tüm yaş gruplarında PSA'nın 4 ng/ml'den yüksek ve/veya PRİ'nin anormal olması durumunda hastalara biyopsi yaptıklarını ve sonuçları yaşa göre ayarlanmış PSA değerleri ile biyopsi yaptıkları hastaların sonuçları ile karşılaştırdıklarında; tüm yaş gruplarında PSA üst sınırı 4 ng/ml olarak alındığında maksimum sayıda kanser yakalanacağını ve minimum sayıda gereksiz biyopsi yapılacağını savunmuşlardır. Böylece yaşa göre PSA üst sınırları belirlemenin gereksiz olduğunu belirtmişleridir (Catalona ve ark, 1994a).

Prostatik Spesifik Antijen Değişim Hızı

Değişik zamanlarda ölçülen serum PSA değerlerinin, zaman aralıklarını belirleyerek formülize edilmesi sonucu hesaplanan değere PSA değişim hızı denir. Prostat kanser varlığı ya da yokluğunda değişik zaman dilimlerinde ölçülen PSA değerleri değişiklik gösterebilir. Kısa zaman aralıkları ile ölçülen PSA değerlerinin birbirinden farklı olması fizyolojik değişikliklerle açıklanabilir (Prestigiaco ve ark, 1996).

Carter ve ark. 1992 yılında prostat kanseri tanısı almış hastaların tanı almadan önceki dönemde hastalardan alınmış donmuş serumlarında PSA değerlerini belirleyerek yaptıkları bir çalışmada , PSA'nın yıllık 0,75 ng/ml'den daha fazla artış göstermesinin prostat kanserini belirlemede öngörü değerinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda prostat kanseri olmayanlara göre PSA değerlerinin tanıdan 5 yıl öncesinden hızlı bir artışa geçtiğini göstermişlerdir (Carter ve ark, 1992b). Bu PSA değişim hızı, PSA'nın 4 ng/ml'den yüksek olan değerleri için belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada, prostat kanseri olan hastalarda tanı öncesinde PSA'nın daha hızlı arttığı gösterilmiştir (Smith ve ark, 1994). PSA değişim hızının hesaplanması için PSA değişikliğinin takibi için önerilen en kısa sürenin 18 ay olması gerektiği belirtilmektedir (Kadmon ve ark, 1996). Aynı zamanda PSA değişim hızının öngörü değerinin arttırılması için üç PSA değeri ölçülmelidir (Carter ve ark, 1995b).

PSA Dansitesi

PSA yükselmesi olan erkeklerde bu yükselme sadece prostat kanserine bağlı değil büyük oranda prostat bezi büyümesine bağlıdır. Bu, toplumdaki yüksek BPH prevalansı ile açıklanabilir. PSA yüksekliği olan hastaların %80'nin PSA değerleri 4 ile 10 ng/ml arasındadır (Catalona ve ark, 1994b). Yapılan başka bir çalışmada serum PSA değerinin ultrasonografi ile hesaplanan prostat bezi volümüne bölünerek elde edilen değer (PSA dansitesi), prostat kanseri ile BPH ayırmada yararlı bir geçiş olduğu gösterilmiştir (Benson ve ark, 1992a, 1992b). Başka araştırmacılar ise PSA değeri 4 ile 10 ng/ml arasında ve PRİ'si ve TRUS bulguları normal olan hastalarda prostat biyopsisi yapmak için PSAD (PSA dansitesi) değerinin üst sınırının 0,15 olduğunu belirtmişlerdir (Seaman ve ark, 1993, Bazinet ve ark, 1994).

Ancak Catalonia ve ark, yaptıkları bir çalışmada PSA değerleri 4 ile 10 ng/ml olan hastalarda PSAD değerinin üst sınırı 0,15 olarak alınırsa kanserlerin yarısının kaçırılacağını vurgulamışlardır (Catalonia ve ark, 1994b). Sekstant biyopsi tekniği kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, PSAD'si yüksek olan hastalarda daha fazla oranda prostat kanseri bulunmasının bu prostatların prostat kanseri açısından negatif olanlara göre daha küçük olmasına ve aynı biyopsi tekniği ile büyük prostatlarda daha az kanser yakalanmasına bağlanmıştır. Sonuçta PSAD'nin tek başına PSA öngörü değerini arttırmadığı savunulmuştur (Uzzo ve ark, 1995).

PSAD ile ilgili birçok çelişkili açıklamalar vardır. En önemli faktör benzer boyutlarda olan prostat dokularında PSA salgısı ile ilgili epitel miktarının farklı olması ve bunu ölçebilecek noninvaziv bir metodun olmayışıdır (Cooner ve ark, 1994). Aynı zamanda prostat bezinin şekil farklılıklarından dolayı net olarak boyutunu ölçebilecek bir formül bulunmamaktadır. Prostat kanseri bulunmayan erkeklerde serumdaki PSA artışının belirleyicisi transizyonel zonun büyüklüğüdür, çünkü BPH transizyonel zonun büyümesi ile oluşur. Buradan yola çıkarak bazı araştırmacılar, PSA değerinin transizyonel zonun volumüne oranlanmasıyla PSAD-TZ (transizyonel zon) değerini göstermişler ve bu parametrenin PSA değerinin 4 ile 10 ng/ml arasında prostat kanseri için yüksek öngörü değerinin bulunduğunu belirtmişlerdir (Djavan ve ark, 1999b).

Prostat Spesifik Antijenin Moleküler Formları

PSA'nın serbest, kompleks moleküler formlarının bulunması ve bunların değişik assaylerle ölçülebilir olması, prostat kanserinin tanısı ve taramasında kullanılabilmesi açısından bir dizi çalışmanın başlangıcı olmuştur. Prostat kanseri olan hastalarda serumda ACT'e bağlı PSA formunun (kompleks PSA), serbest olan forma göre daha yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir (Stenman ve ark, 1994). Prostat kanserli hastalar selim prostatik büyümesi olan hastalarla karşılaştırıldığında, serumda bulunan serbest PSA'nın kompleks PSA'ya olan oranı farklı bulunmuştur. Bunun nedeni ise PSA'nın transizyonel (BPH'nin origin aldığı doku) zon ve periferik (kanserin origin aldığı doku) zonun bu PSA moleküler formlarını farklı oranlarda salgılamasına bağlanmıştır (Chen ve ark, 1997). Christensson ve ark. 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada; prostat kanseri olan ve olmayan hastalarda serbest ve total PSA ölçümleri yapmışlar ve serbest/total PSA değerini göstermişlerdir. Bu değer

0,18 ve daha küçük olmasının kanseri kanser olmayandan sadece PSA'ya göre daha yüksek bir öngörü değeri ile ayırt edebildiğini savunmuşlardır. Başka bir çalışmada ise serbest/total PSA değerinin tek başına, hastanın yaşı, total PSA, PRİ bulgusu, prostat boyutlarından daha değerli bilgi verdiği gösterilmiştir (Catalona ve ark, 1995). Aynı çalışmada, PSA değeri 4 ile 10 ng/ml olan hastalarda bu oranın %90 duyarlılığa sahip olması için prostat hacminin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Buna göre prostat volümü 40 cc'den az olan hastalarda serbest/total PSA oranı %14 ve aşağısı alınacak olursa gereksiz biyopsilerin %79 oranında engelleneceği aynı şekilde prostat volümünün 40 cc'den fazla olduğu hastalarda bu değer %23 ve aşağısı olarak alınması ile gereksiz biyopsilerin %31 oranında engelleneceği belirtilmiştir. Prostat hacminin bu denli önem kazanması ise büyümüş prostatı ile birlikte kanseri olanlar ve kanser olmaksızın prostat büyümesi olanlar arasında karışıklık yaşanması ile açıklanabilir. Serbest PSA ölçümleri, PSA'nın 4 ile 10 ng/ml arasında olan bireylerde kanseri predikte etme ve biyopsi yapılacak hastaları ayırmada tek başına en güvenilir parametredir. Bundan yola çıkılarak yapılan başka bir çalışmada ise serbest /total PSA oranının %25 olarak alınması ile hem siyah hem de beyaz ırkta %95 oranında kanser yakalanabileceği gösterilmiştir (Catalona ve ark, 2000a). Buna dayanarak serbest PSA'nın kullanılmasıyla ırklar arasında kanser yakalama açısından fark olmayabileceği öngörülmüştür. Finasterid tedavisi alan hastalarda hem serbest hem de total PSA değerlerinde düşme izlenir sonuçta serbest/total PSA oranı değişmez, sonuçta finasterid tedavisi alan erkeklerde serbest/total PSA oranı güvenilir bir değerdir (Pannek ve ark, 1998).

Kompleks PSA (ACT'e bağlı) formunun tek bir tetkik olarak serumda bakılması kanser hastalarını öngörmeye tek başına PSA ve serbest PSA ile benzer değerlere sahiptir (Brawer ve ark, 2000). Yapılan birçok çalışmada tek başına

kompleks PSA'nın prostat kanserini öngörmeye tek başına total PSA ile aynı değere sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde kompleks PSA'nın total PSA'ya oranının, serbest/total PSA oranıyla aynı değere sahip olduğu gösterilmiştir. Prostat kanserini öngörmeye tek başına kompleks PSA'nın serbest/total PSA oranından daha düşük değere sahip olduğu vurgulanmaktadır (Filella ve ark, 2000, Stamey ve ark, 2000b).

2.5.4. Parmakla rektal inceleme

Parmakla rektal incelemede prostat patolojileri, prostat asimetrisi, nodül, seminal vezikül ve rektum patolojileri anlaşılabilir. PRİ prostat kanser tarama ve tanısında uygulanan en basit yöntemdir. PRİ ile belirlenen prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseri iken geriye kalanlar ise BPH, prostatit, seminal vezikül anomalileri, prostat taşı ve rektal patolojilerdir. Parmakla rektal inceleme yöntemi prostat kanserlerinin lokal yayılımlarının değerlendirilmesinde ilk kullanılan yöntemdir. Ancak, prostat kanserlerinin az bir kısmının palpabl olması ve palpabl kanserlerin de bu aşamada prostat kapsülünü aşmış durumda olması, bu yöntemin önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır (Cooner ve ark, 1990). Populasyonun taranmasıyla yapılan bir çalışmada PRİ'nin pozitif öngörü değeri PSA değerinin 0 ile 2,9 ng/ml olduğu aralıkta %4 ile %11 arasında iken, PSA değerinin 3 ile 9,9 ng/ml olduğu aralıkta iken bu değer %33 ile %83 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, PRİ olmadan tüm kanserlerin %17,3'nün atlanacağı belirtilmiştir (Schroder ve ark, 1998).

PRİ tek başına kullanıldığı zaman kanserlerin %23-%45'ini atlamaktadır (Cooner ve ark, 1990). Üstelik PRİ ile yakalanan kanserler genellikle ileri evre kanserler olmaktadır. PSA değerine bakılmaksızın PRİ'de anormallik saptanan her hastaya biyopsi yapılmalıdır. Çünkü prostat kanserlerinin %25'inde PSA değeri normal kabul edilen 4 ng/ml'nin altındadır.

2.5.5. Prostatın Transrektal Ultrasonografisi ve Biyopsisi

Transrektal ultrasonografinin prostat kanser tanısındaki yeri, TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisidir. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, parmakla muayene ve serum PSA değerleri de göz önüne alınarak yapıldığında kanser tanısı koymakta kullanılan önemli bir tanısal yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan ve PSA yükselmesi ile birlikte ya da olmaksızın PRİ anomalliği bulunan hastalara TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılması gereklidir. PRİ'si normal fakat PSA yüksekliği bulunan tüm hastalara biyopsi yapılması endikedir. Aynı zamanda TRUS brakiterapinin planlanmasında ve tedavisi sırasında kullanılmaktadır.

Önceleri, TRUS'un prostat kanser taramasında kullanılması önerilmesine rağmen günümüzde sınırlı sensitivite ve spesifitesinin olması ve yüksek maliyeti nedeniyle bu düşünceden uzaklaşmıştır (Lee ve ark, 1988). Prostat kanser

tanısındaki en önemli engel, TRUS'ta tespit edilen hipoekoik lezyonların çoğunun kanser olmayışı ve palpabl olmayan kanserlerin %50'sinin 1 cm'nin altında olması ve bu kanserlerin TRUS'ta tespit edilememesidir (Carter ve ark, 1989). Sadece TRUS'ta görülen hipoekoik alanlardan biyopsi alınırsa kanserlerin %25 ile %50'si atlanmaktadır. Çünkü hipoekoik alanlar isoekeoik alanlara göre iki misli kanser olma olasılığı taşımaktadır (Ellis ve ark ,1994). Buradan yola çıkarak PRI'si anormal olan ya da PSA yüksekliği bulunan tüm hastalara TRUS bulgularına bakılmaksızın biyopsi yapılmalıdır. TRUS'un en önemli avantajı prostat biyopsisi sırasında geniş alanların örneklenmesini sağlamasıdır (Cooner ve ark, 1990).

Prostat biyopisinde klasik yöntem sistematik sekstant biyopsi tekniğidir. Biyopsiler her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden, parasagittal hattan, özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde alınır (Hodge ve ark, 1989a). Stamey ise biyopsi sayısını değiştirmeden, iğneyi daha laterale kaydırarak daha iyi örnekleme yapılabileceğini ileri sürmüştür. Klasik sektörel biyopsiye prostatın orta ve taban kısımlarında periferal zonun lateralinden biyopsiler eklenerek geliştirilen 10 kadran biyopsi tekniğinin kanser yakalamada daha duyarlı olduğu ve bu yöntemin düşük hacimli tümörleri daha başarılı bir şekilde tespit ettiği savunulmaktadır (Presti ve ark, 2000). Kliniğimizde 2001 ve 2003 yılları arasında yapılan klinik çalışma sonucu ek morbidite getirmeden klasik sektörel biyopsiye göre %25,5 oranında daha fazla kanser yakalamayı sağlayan 10 kadran biyopsi tekniği kullanılmaktadır (Eskicorapçı S.Y ve ark, 2004).

2.6. EVRELENDİRME

Prostat kanser tanısı histolojik olarak konulduktan sonra, hastalığın evresinin net olarak belirlenmesi gerekmektedir. Prostat kanserinin evrelendirilmesindeki amaç, hastalığa ait prognozun ve hastalığın beklenen yayılımına göre kesin tedavi protokolünün belirlenmesidir. Yeni tanı alan bir prostat kanserli hastada hastalığın yayılımı doğrudan prognozu belirlemektedir. Klinik lokalize hastalıkta ise tedavi sonrası prognozu belirleyen en güvenilir sonuç patolojik evrelemedir (Pound ve ark, 1999). Hastalığın yayılımını belirlemede kullanılan yöntemler, PRİ, serum tümör belirteçleri yani PSA, histolojik grade, radyolojik görüntüleme ve pelvik lenf adenektomi şeklinde belirtilmektedir. Tedavi öncesi evreleme; klinik olarak lokalize, lokal ilerlemiş, ve metastatik hastalık arasında ayırım yapma şansını getirmektedir. Günümüzde kullanılan klinik evreleme yöntemi 1997 yılında son şekli verilen TNM (Tümör, Lenf nodu, Metastaz) klinik evreleme klasifikasyonudur. Patolojik evreleme ise klinik evreleme yönteminden prognozu belirleme açısından daha değerlidir. Çünkü patolojik evreleme yönteminde tümör hacmi, cerrahi sınır durumu, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül ve lenf nodu yayılımı gibi parametreler kullanılmaktadır ve somut bilgi verici niteliktedirler.

2.7. TEDAVİ

Prostat kanserinde klinik evreye göre belirlenebilen tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Lokalize prostat kanser (T1 ve T2) tedavisinde hala tam bir fikir birliği olmayıp, bazı ülkelerde aktif izleme (watchful waiting), bazıları radyoterapi, bazıları ise radikal cerrahi yöntemlerini savunur. Aktif izlemeyi savunanlar, son 30 yıl içerisinde cerrahi ve medikal tedavideki bütün ilerlemelere rağmen prostat kanserine bağlı ölüm oranında bir azalma olmadığından hareket etmektedirler. Ayrıca prostat kanseri insidansı klinikte görülenden çok fazladır ve latent kanserlerin çoğu belki de hayat boyu ilerleme göstermeyecektir. Bilhassa grade'i düşük tümörlerde progresyon çok yavaş ve 10 yıllık yaşam oranı oldukça yüksektir. Grade'i düşük, organa sınırlı, lokalize prostat kanserlerinde beklenen yaşam süresi de 10 yıldan az ise takip edilebilir ve progresyon gösterdiğinde uygun tedaviye geçilebilir.

Grade'i orta derecede olanların %40'a yakını 10 yıl içerisinde progresyon veya metastaz yapabildiğine göre, bunlarda morbidite ve komplikasyonlar göz önüne alınarak yakın takip, radikal prostatektomi veya radyoterapi gibi yöntemlerden birisi seçilmelidir. Operasyon en uygun ise de hastanın kararına göre hareket edilmelidir. Grade'i yüksek olanlarda radikal prostatektomi veya radyoterapi en uygun seçenektir. Elbette her ikisinde de hastanın fikri en önemli dayanak noktasıdır.

Lokal yayılım gösteren prostat kanserinde progresyonu önlemek ve hayat kalitesini arttırmak için radikal cerrahinin yeri vardır. Operasyondan önce neoadjuvan hormon tedavisi ile kanser hacmi küçültülebilir ve operatif kanama azaltılabilir. Ameliyat süresi kısalır. Ancak neoadjuvan tedavinin lokal yayılmış tümörlerde yaşam süresini sadece radikal prostatektomiye göre arttırdığını gösteren çalışma yoktur.

Metastatik prostat kanserinde, androjen etkisini kaldırmak için bilateral orşiektomi, LHRH agonistleri (medikal orşiektomi), antiandrojenler kullanılabilir.

Hormona refrakter prostat kanserinde sitotoksik kemoterapi tedavi edici etki göstermez sadece semptomların gerilemesinde etkili olur, 5-7 aylık parsiyel bir cevap imkanı yaratır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Nisan 2004 ile Ekim 2004 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya, prostatizm veya PSA yüksekliği nedeniyle polikliniğimize başvuran ve TRUS eşliğinde prostat biyopsisi indikasyonu konulan hastalar (Biyopsi grubu olarak) ile değerlendirmeler sonucu PSA ve PRİ'leri normal olan ve biyopsi indikasyonu konulmayan hastalar (Kontrol grubu olarak) dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri serum hormon ya da PSA seviyelerini etkileyecek 5 α redüktaz inhibitörü, LHRH analogu, androjen reseptör blokörleri, testosteron replasmanı gibi herhangi bir medikasyon almamaktaydılar.

Kliniğimizde prostatizm nedeniyle başvuran hastalarda aşağıdaki kriterlere uygun hastalarda TRUS eşliğinde biyopsi yapılmaktadır.

1. Hastaların parmakla rektal incelemelerinde anormallik bulunması (PSA değerleri normal olan grup)
2. PSA değerinin 2,5 ng/ml'den yüksek olması (PRİ normal ya da anormal olan grup)

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan hastalara, işlem sonrası sepsis riskini en aza indirmek için işlemden önceki gece ve işlem sabahı tek doz oral 500 mg siprofloksazin almaları önerildi. Ayrıca işlemi takip eden 5 gün boyunca günde iki kere oral 500 mg siprofloksazin kullanmaları önerildi. TRUS eşliğinde biyopsi lokal anestezi ile yapıldı. Hastalardan alınacak biyopsi sayısının prostat hacmine, nodül varlığına veya tekrar biyopsi olup olmamasına bağlı olmakla beraber 10 veya 12 olması planlandı. Biyopsiler prostatın her iki lobunun apikal, orta kesim ve taban bölgelerinden birer adet, uzak lateral bölgeden ikişer adet, varsa lezyondan bir veya iki adet (boyuta göre) ve gerekli durumlarda da transizyonel alandan alındı ve ayrı tüpler içinde patoloji merkezine ulaşması sağlandı. Tüm biyopsiler 7,5 MHz B-K Medikal Falcon 2101 ultraonografi cihazı eşliğinde yapıldı. Biyopsi işlemlerinde 18 gauge 20 cm PROMAG® biyopsi iğnesi ve otomatik tabancası kullanıldı.

Tüm hastalardan serum örnekleri alınarak serum FSH, LH, testosteron, serbest testosteron, PSA, serbest PSA seviyeleri tespit edildi. Serum örnekleri tüm işlemlerden önce sabah saat 8:30-10:00 arasında, 8 saat açlığı takiben, kubital venden alındı. Serum hormon seviyeleri sırasıyla aşağıda belirtilen hastanemizde kullanılan

immunoassay yöntemleri ile belirlendi: Serum FSH seviyesi (Architect FSH, Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA), Abbott Laboratuvarları, ABD; normal aralık: 1,37-13,58 mIU/mL); [%4,6/%3,2], serum LH seviyesi (Architect LH, Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA), Abbott Laboratuvarları, ABD; normal aralık: 1,26-10,05 mIU/mL); [%4,1/%2,4], serum testesteron seviyesi (Immulite 2000 Total testesteron, solid-faz, Chemiluminescent Enzyme Immunoassay, Diagnostic Products Corporation, ABD; normal aralık: 181-1600 ng/dL); [%24,3/%7,2], serum serbest testesteron seviyesi (Active Free Testosterone RIA DSL-4900, Coated Tube Radioimmunoassay (RIA), Diagnostic System Laboratuvarları, ABD; normal aralık: 8,69-54,69 pg/ml); [%6,2/%3,7], serum total PSA seviyesi ve serum serbest PSA seviyesi (The Elecsys total PSA immunoassay, Roche Diagnostics GmbH, ABD).

TRUS ile belirlenen prostat hacmi elipsoid formülü ile hesaplandı ($\pi/6 \times$ genişlik \times uzunluk \times yükseklik).

Biyopsi ile alınan tüm prostat biyopsi ve cerrahi ile alınan radikal prostatektomi spesimenleri Hacettepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

Yapılan biyopsi sonucunda prostat kanser tanısı alan hastaların bir kısmına radikal retropubik prostatektomi uygulandı. Diğer hastalarda klinik evreleme ve hasta seçimine göre hormon-radyoterapi, ya da yalnızca hormon tedavisi uygulandı.

İstatiksel Değerlendirme

Hastaların demografik verileri, klinik evrelendirmeleri, serum total–serbest PSA, FSH, LH, total ve serbest testesteron değerleri, prostat total ve transizyonel alan hacimleri, biyopsi patoloji sonuçları ve Gleason skorlamaları, radikal prostatektomi patoloji Gleason skorlamaları, cerrahi sınır durumu, tümör hacimleri standart bir form kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatiksel değerlendirmeler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 10.0 for Windows programı kullanıldı.

Çalışma sonunda elde edilen verilerin analizinde; verileri normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında çoklu karşılaştırma için Tukey metodu uygulandı. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon analizi ve nitelik iki değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için ki-kare testi

uygulandı. Verileri normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, Kolmogorov-Smirnov ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İkili değerlerin risk analizinde ise ROC eğrileri oluşturularak anlamlı kırılma noktaları ve risk analizi hesaplandı. Tüm bu değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan ve PRİ bulgusuna ve/veya PSA yüksekliğine bağlı olarak prostat biyopsisi yapılan toplam hasta sayısı 211'dir. PRİ'si normal ve PSA değeri 2,5 ng/ml altında olan toplam 210 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Prostat biyopsisi yapılan hastaların ortalama yaşı 63,91 (44-83), kontrol grubunda ise yaş ortalaması 54,26 (41-69) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (Mann-Whitney Testi, $p < 0,001$). Prostat biyopsisi yapılan grupta patolojik inceleme sonucunda 69 (%32,7) hastada prostat adenokanser tanısı konuldu. Çalışma izlem süresi içinde bu hastaların 31'ine Hacettepe Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde radikal retropubik prostatektomi yapıldı ve patolojik inceleme sonuçları istatistiksel değerlendirilmelere katıldı. 29 hasta klinik değerlendirme ve evrelendirme sonucunda RRP dışındaki tedavilere uygun aday olarak değerlendirildi. Geriye kalan 9 hasta ise izlem süresi içerisinde RRP operasyon randevülerini beklemekteydiler.

Prostat biyopsisi yapılan gruba ait hastaların yaşlarının, PSA değerlerinin (serbest ve total), serbest ve total PSA oranlarının, prostat volümlerinin (total ve transizyonel zon), PSA dansitelerinin (PSAD) ve transizyonel zon PSAD değerlerinin, serum testosteron, serbest testosteron, serbest ve total testosteron oranlarının, FSH ve LH değerlerinin dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir. Prostat biyopsisi yapılmayan kontrol grubuna ait hastaların yaşlarının, serum PSA değerlerinin (serbest ve total), serbest ve total PSA oranlarının serum testosteron, serbest testosteron, serbest ve total testosteron oranlarının, FSH ve LH değerlerinin dağılımı ise Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.1: Prostat biyopsisi yapılan gruba ait hastaların verileri (BG).

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	25th persentil	50th persentil	75th persentil
Yaş	63,91	8,44	44	83	57	64	71
PSA (ng/ml)	9,23	7,60	0,13	50,41	5,24	7,43	10
SerbestPSA (ng/ml)	1,56	1,37	0,03	12	0,75	1,2	1,89
s/t PSA	0,18	0,1	0,03	0,73	0,11	0,16	0,22
Prostat volümü (cc)	48,38	21,96	12	140	32	45	60
TZ volümü	27,59	15,88	6	100	16	25	35
PSAD	0,22	0,29	0,01	3,08	0,11	0,16	0,23
TZ PSAD	0,44	0,66	0,01	6,67	0,18	0,28	0,44
Testosteron (ng/dl)	438,48	169,64	20	1000	327	428	550
Serbest testosteron (pg/ml)	9,9	5,82	0,72	38,89	6,35	8,83	11,53
s/t testosteron	0,02	0,015	0,01	0,12	0,015	0,019	0,028
FSH (mIU/ml)	9,72	10,26	1,33	65	4,18	6,55	10,35
LH (mIU/ml)	5,93	4,93	0,07	34,89	3,07	4,58	6,88

Tablo 4.2: Prostat biyopsisi yapılmayan kontrol grubuna ait hastaların verileri (KG).

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	25th persentil	50th persentil	75th persentil
Yaş	54,26	7,91	41	69	48	55	59
PSA (ng/ml)	1,19	0,7	,22	2,48	0,64	0,98	1,81
SerbestPSA (ng/ml)	0,37	0,25	0,05	1,38	0,19	0,31	0,5
s/t PSA	0,34	0,14	0,06	0,73	0,23	0,32	0,42
Testosteron (ng/dl)	534,6	169,38	182	1103	430,5	526	638
Serbest testosteron (pg/ml)	10,17	3,7	1,92	21,62	7,6	10,08	11,91
s/t testosteron	0,02	0,005	0,01	0,04	0,01	0,02	0,023
FSH (mIU/ml)	6,24	4,88	1,37	29,9	3,44	4,87	7,12
LH (mIU/ml)	5,29	2,96	1,39	18,36	3,22	4,6	6,31

Tabloda sunulan her iki gruba ait sonuçlara göre gruplar arasında bazı değişkenlere göre farklılıklar izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.3'te görülmektedir.

Tablo 4.3: Prostat biyopsisi yapılan (BG) ve yapılmayan (KG) hastaların verilerinin karşılaştırılması.

	BG (n=211)	KG (n=210)	P değeri
	Ortalama (min-mak)	Ortalama (min-mak)	
Yaş	63,9 (44-83)	54,26 (41-69)	p<0,001
PSA (ng/ml)	9,23 (0,13-50,41)	1,19 (0,22-2,48)	p<0,001
SerbestPSA (ng/ml)	1,56 (0,03-12)	0,37 (0,05-1,38)	p<0,001
s/t PSA	0,18 (0,03-0,73)	0,34 (0,06-0,73)	p<0,001
Testosteron	438,48 (20-1000)	534,6 (182-1103)	p<0,001
Serbest testosteron	9,9 (0,72-38,89)	10,17 (1,92-21,62)	p=0,04
s/t testosteron	0,02 (0,01-0,12)	0,02 (0,01-0,04)	p=0,217
FSH	9,72 (1,33-65)	6,24 (1,37-29,9)	p= 0,002
LH	5,93 (0,07-34,89)	5,29 (1,39-18,36)	p= 0,774

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda yaş, serum PSA değeri, serum serbest PSA değeri biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Mann-Whitney Testi, p<0,001). Buna karşılık serum testosteron ve serbest testostoron değerleri biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak düşüktü (Mann-Whitney Testi, p<0,001, p=0,04). Serum FSH değeri biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Mann-Whitney Testi, p= 0,002). Serbest total testosteron oranları ve serum LH değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Mann-Whitney Testi, p=0,217, p= 0,774).

Prostat biyopsisi yapılan hastalar patolojik inceleme sonucuna göre prostat adenokanser ve BPH olarak ik ayrı grupta incelenerek ve sonuçlar biyopsi yapılmayan kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında elde edilen veriler Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4: Patoloji sonucuna göre hastaların gruplandırılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

	Prostat adenokanser n=69	BPH n=142	Kontrol Grubu n=210	P değeri
Yaş	65 (50-80)	63 (44-83)	54,26 (41-69)	<0,001
PSA	7,7 (0,13-50,41)	7,4 (0,33-42,51)	1,19 (0,22-2,48)	<0,001
sPSA	1 (0,03-5)	1,34 (0,08-129)	0,37 (0,05-1,38)	<0,001
s/t PSA	0,1 (0,03-0,52)	0,2 (0,04-0,73)	0,34 (0,06-0,73)	<0,001
Testosteron	405 (20-790)	450,5 (56-1000)	534,6 (182-1103)	<0,001
sTestosteron	8,01 (0,72-38,89)	9,19 (0,99-30,5)	10,17 (1,92-21,62)	0,031
s/t Testosteron	0,024 (0,01-0,06)	0,024 (0,01-0,12)	0,019 (0,01-0,04)	0,361
LH	5,03 (0,07-34,89)	4,19 (0,2-20,5)	5,29 (1,39-18,36)	0,873
FSH	7,56 (1,33-45,8)	6,06 (1,42-65)	6,53 (1,37-29,9)	0,001
Volum	40,68 (12-109)	52,13 (12-140)		<0,001
TZ Volum	22,1 (6-89)	30,26 (6-1009)		<0,001
PSAD	0,28 (0,01-1,68)	0,19 (0,01-3,08)		0,006
TZ PSAD	0,57 (0,01-5)	0,38 (0,02-6,67)		0,001

Kontrol grubunda hastaların yaşı anlamlı olarak diğer iki gruptan düşük çıkmıştır ($p<0,001$). Serum PSA seviyesi kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktür (Kruskal-Wallis Testi, $p<0,001$). Serum serbest PSA değeri kontrol grubunda anlamlı olarak diğer gruplardan düşük iken (Kruskal-Wallis Testi, $p<0,001$), s/t PSA değeri ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksektir (Kruskal-Wallis Testi, $p<0,001$). Serum total testosteron ve serum serbest testosteron seviyeleri kanser grubunda anlamlı olarak BPH ve kontrol grubundakilerden düşüktür (Mann-Whitney Testi, $p<0,001$, $p=0,031$). Bu sonuç serum testosteron seviyesinin prostat kanserinin etyolojisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir ve oldukça anlamlıdır. s/t Testosteron oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (Mann-Whitney Testi, $p=0,361$). Serum LH seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemektedir (Mann-Whitney Testi, $p=0,873$). Serum FSH seviyesi ise kanser grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur (Mann-Whitney Testi, $p<0,001$). Bu sonuç tek başına serum FSH seviyesinin kanser belirlemede rolü olabileceğini düşündürmektedir, ancak serum LH seviyesinin yüksekliği ile beraber daha da anlamlı olacaktır. Kanseri ve BPH grupları arasında prostat volumü, TZ volumü, PSAD, TZ PSAD değerleri karşılaştırıldığında ise; prostat volumü ve TZ volumü kanser grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken (Mann-Whitney Testi, $p<0,001$), PSA'nın anlamlı olarak bu grupta yüksek bulunmasına paralel olarak PSAD ve TZ PSAD değerleri anlamlı olarak yüksek hesaplanmıştır (Mann-Whitney Testi, $p=0,006$, $p=0,001$). Burada sunulan sonuçlar üç grubu kendi aralarında ve toplu olarak karşılaştırdığı için prostat kanserini predikte etme açısından serum hormon seviyelerinin rolünü belirlemede önem taşımaktadır.

Prostat biyopsisi yapılan grupta patolojik inceleme sonucu ve hasta yaşı değerlendirildiğinde yaş gruplarına göre prostat kanser saptama oranları Tablo 4.5'te görülmektedir. Gruplar arasında kanser yakalama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Ki-kare, $p=0,20$).

Tablo 4.5: Yaş gruplarına göre kanser saptama oranları (BG).

Yaş	Kanser	Toplam Hasta	%
41-50	1	10	10
51-60	22	71	31
61-70	29	72	40,3
>70	17	58	29,3
Toplam	69	211	32,7

Prostat biyopsisi yapılan hastalarda (BG) yaş grupları göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede hastalara ait verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 4.6'da görülmektedir.

Tablo 4.6: Yaş gruplarına göre verilerin karşılaştırılması (BG).

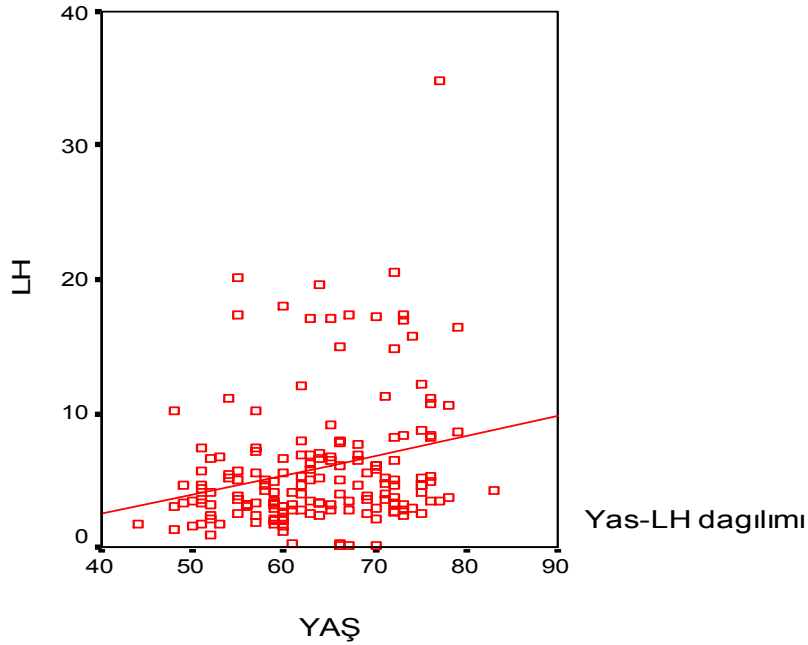
Yaş	41-50	51-60	61-70	71+	P değeri
PSA (ng/ml)	6,48 (1,1-10,19)	8,51 (0,38-38,2)	8,83 (0,15-50,41)	11,09 (0,13-42,5)	0,098
sPSA (ng/ml)	1,38 (0,5-4,75)	1,2 (0,06-5,74)	1,5 (0,03-5,41)	2,1 (0,05-12)	0,005
s/t PSA	0,26 (0,08-0,70)	0,16 (0,03-0,51)	0,18 (0,04-0,6)	0,20 (0,04-0,43)	0,015
Testosteron (ng/dl)	460,3 (157-804)	438 (20-1000)	435,09 (20-790)	439,52 (56-750)	0,978
sTestosteron (pg/ml)	11,37 (5,62-17,17)	11,32 (0,72-38,89)	9,61 (1,01-30,5)	8,55 (0,99-28,51)	0,006
s/t Testosteron	0,027 (0,01-0,06)	0,027 (0,01-0,09)	0,023 (0,01-0,12)	0,02 (0,01-0,07)	0,009
LH (mIU/dl)	3,66 (1,37-10,22)	4,79 (0,98-20,07)	5,94 (0,07-19,6)	7,76 (2,38-34,89)	0,003
FSH ((mIU/dl)	2,92 (1,42-4,649)	8,21 (1,42-65)	10,07 (1,33-44,29)	12,38 (1,54-51,9)	<0,001
Volum (cc)	43 (12-75)	46,4 (12-112)	49,78 (20-130)	50,01 (13-140)	0,808
TZ Volum (cc)	20,7 (8-35)	26,9 (6-72)	28,91 (9-89)	28 (6-100)	0,565
PSAD	0,16 (0,05-0,26)	0,21 (0,03-1,59)	0,20 (0,01-1,68)	0,29 (0,01-3,08)	0,718
TZ PSAD	0,33 (0,1-0,53)	0,37 (0,06-1,99)	0,39 (0,02-3,15)	0,62 (0,01-6,67)	0,677

Yaş grupları arasındaki verilerin karşılaştırılması sonucunda serum PSA seviyesi, serum total testesteron seviyeleri yaşın artmasıyla beraber sayısal olarak azalmakta, prostat volum ve transizyonel zon volumleri, PSAD ve TZ PSAD değerleri yaşın artmasıyla beraber sayısal olarak artmakta ancak yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemektedir. Buna karşılık serum serbest PSA seviyesi yaş arttıkça anlamlı olarak artmakta (Kruskal-Wallis Testi, $p=0,005$), serum serbest testesteron seviyesi yaş arttıkça anlamlı olarak azalmakta (Kruskal-Wallis Testi, $p=0,006$), bu düşüğe paralel olarak serbest total testesteron oranı yaş arttıkça azalmaktadır (Kruskal-Wallis Testi, $p=0,009$). Yaş arttıkça serum FSH ve LH seviyeleri anlamlı olarak artmaktadır (Kruskal-Wallis Testi, $p<0,001$, $p=0,003$). Bu durum serum serbest testesteron seviyelerinin yaşlanmayla beraber azalmasına bağlayabiliriz.

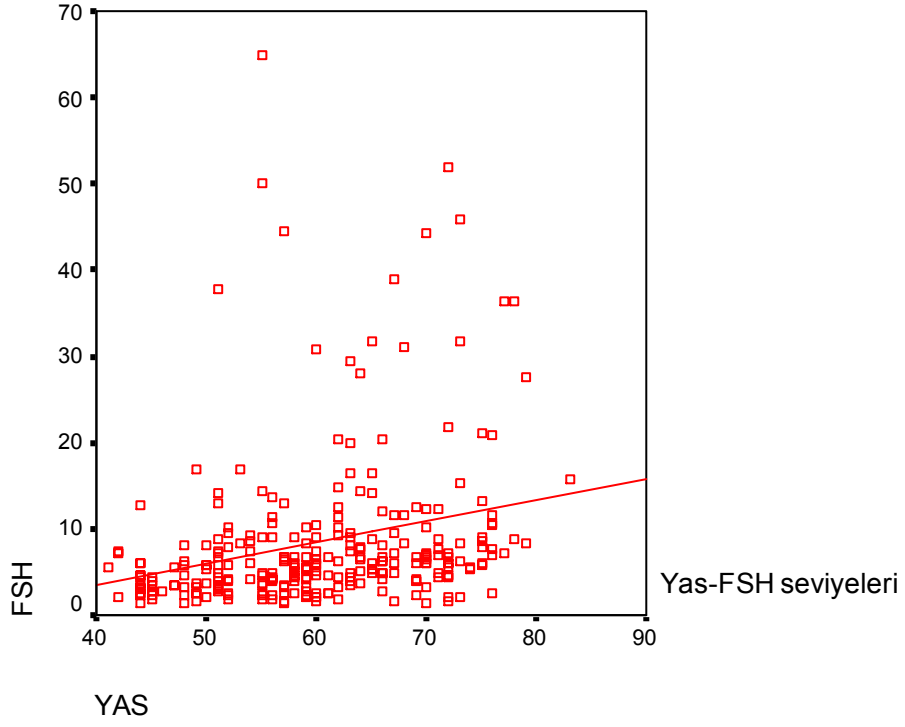
PRİ ve TRUS durumları göz önüne alınmadan prostat biyopsisi yapılan grupta serum PSA seviyelerine göre kanser yakalama açısından değerlendirme yapıldığında PSA aralıklarına göre kanser yakalama oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (Ki-kare testi, $p=0,087$).

Tablo 4.7: PSA değerlerine göre kanser yakalama oranları (BG).

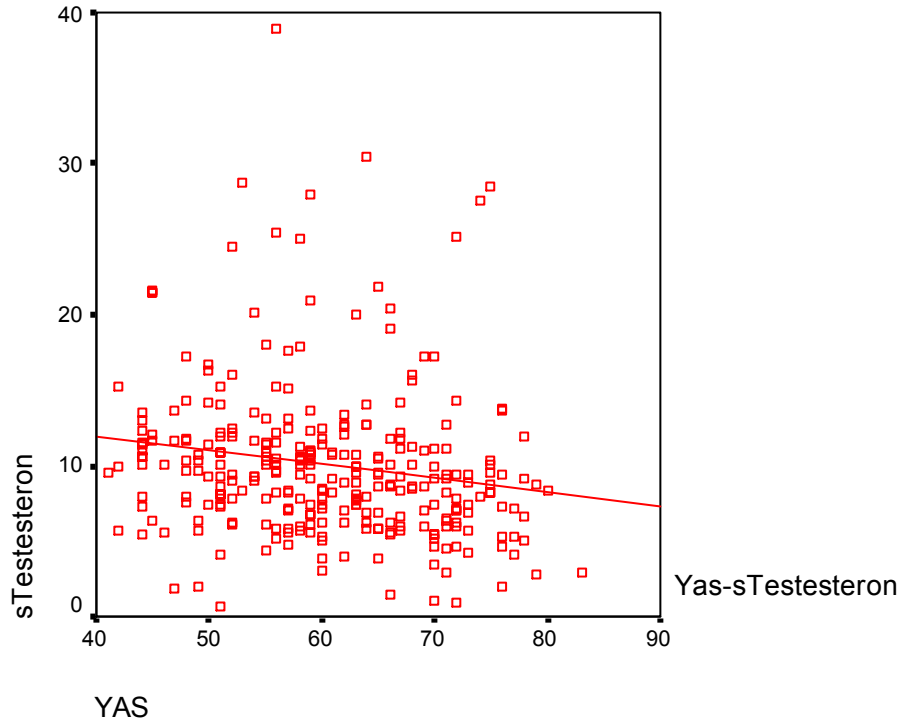
PSA (ng/ml)	Kanser	Toplam	%
$\leq 2,5$	7	13	53,8
2,5-4	3	13	23
4-10	40	132	30
10-20	11	37	29,7
>20	8	16	50,0
Toplam	69	211	32,7



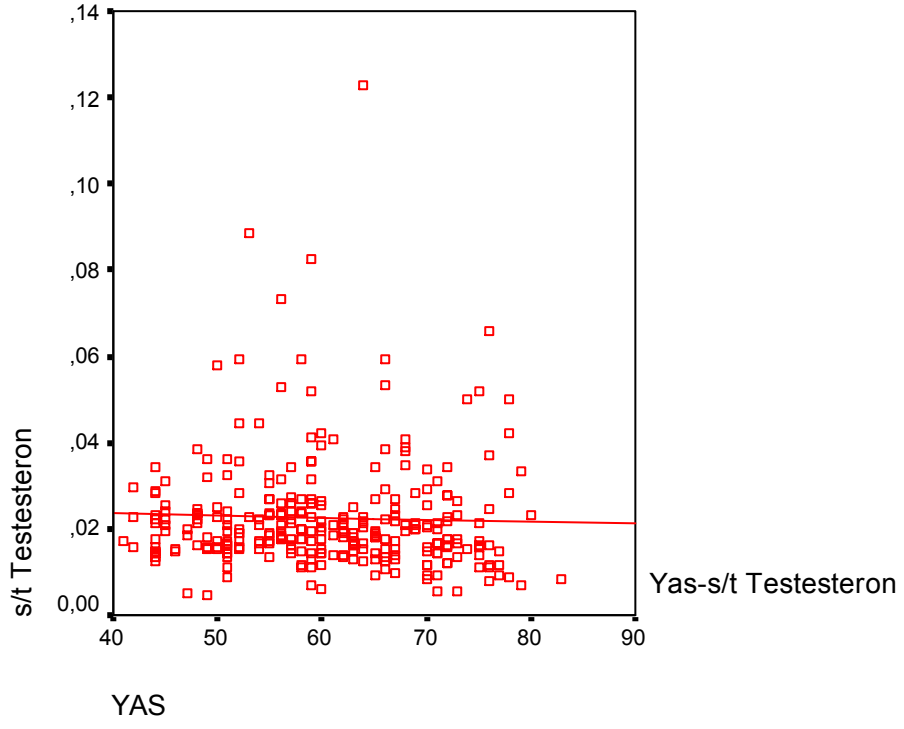
Şekil 4.1 Yaş-LH dağılımı (Biyopsi Grubu)



Şekil 4.2 Yaş-FSH dağılımı (Biyopsi Grubu)



Şekil 4.3 Yaş-sTestosteron dağılımı (Biyopsi Grubu)



Şekil 4.4 Yaş-s/t Testosteron dağılımı (Biyopsi Grubu)

Tablo 4.8: PSA değerlerine göre grupların serum hormon seviyeleri (BG).

PSA (ng/ml)		Testosteron (ng/dl)	Serbest testosteron (pg/dl)	s/t testosteron	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)
<= 2,5	Ortalama	340,56	8,27	0,02	17,25	8,47
	Medyan	382	7,84	0,02	7,045	6,28
	Minimum	20	0,99	0,01	2	0,07
	Maksimum	640	14,3	0,04	51,9	20,5
2,5-4	Ortalama	449,71	8,14	0,02	5,81	5,12
	Medyan	427	8,17	0,019	6,01	4,38
	Minimum	20	0,72	0,01	1,62	0,98
	Maksimum	735	12,32	0,06	8,41	16,37
4-10	Ortalama	442,71	10,47	0,02	9,13	5,81
	Medyan	431,5	9,02	0,02	6,11	4,17
	Minimum	29	1,01	0,01	1,33	0,2
	Maksimum	1000	30,5	0,12	65	34,89
10-20	Ortalama	466,95	9,48	0,02	10,14	5,52
	Medyan	463	8,76	0,017	6,5	4,13
	Minimum	157	2,04	0,01	1,54	0,07
	Maksimum	759	38,89	0,05	36,34	16,91
>20	Ortalama	405,47	10,01	0,025	10,08	6,22
	Medyan	409	9,6	0,021	10,63	5,60
	Minimum	120	5,88	0,01	2,63	3,23
	Maksimum	691	14,36	0,05	15,4	11,3
p değeri		0,302	0,711	0,399	0,228	0,466

PSA değerlerine göre prostat biyopsisi yapılan hastalar gruplandırıldığında ve serum testosteron, serbest testosteron, s/t testosteron oranı, FSH, LH seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Kruskall Wallis testi, $p>0,05$).

Serum PSA değeri 4 ng/ml sınır alınarak bunun altı ve üstündeki hastalardaki değişkenlerin karşılaştırılması ile çıkan sonuçlar Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

Tablo 4.9: PSA'nın 4 ng/ml'nin üstü ve altındaki değerlere göre değişkenlerin karşılaştırılması (BG).

PSA değeri	Patoloji	Testosteron	sTestosteron	s/t Testosteron	FSH	LH
<4 ng/ml	Prostat adenokanser n=10	283,29 (20-530)	6,98 (0,72-12,19)	0,024 (0,01-0,04)	13,48 (2,56-45,8)	4,99 (0,07-17,3)
	BPH n=16	447,21 (56-711)	8,9 (0,99-14,3)	0,022 (0,01-0,06)	10,14 (1,62-51,9)	8,08 (0,98-20,5)
	p değeri	0,023	0,14	0,606	0,447	0,242
≥4 ng/ml	Prostat adenokanser n=59	409,52 (29-790)	9,43 (1,01-38,89)	0,025 (0,01-0,06)	11,28 (1,33-44,4)	6,6 (0,07-34,89)
	BPH n=126	463,25 (145-1000)	10,51 (2,04-30,5)	0,025 (0,01-0,12)	8,6 (1,42-65)	5,42 (0,2-17,95)
	p değeri	0,112	0,163	0,555	0,039	0,289

PSA'nın 4 ng/ml'nin altında olduğu değerlerde, biyopsi sonucu prostat adenokanser olan hastalarda BPH olan hastalara göre, serum testosteron seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak düşüktür (Mann Whitney Testi, p=0,023).

PSA'nın 4 ng/ml'nin üstünde olduğu olgularda, prostat adenokanser hastalarında serum FSH değeri istatistiksel anlamlı olarak BPH olanlardan yüksektir (Mann Whitney Testi, p=0,039). Diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi.

PSA değeri dikkate alınmaksızın, düşük serum serbest testosteron ve total testosteron değerleri sırasıyla; =<9 pg/ml ve =<300 ng/dl olarak değerlendirildiğinde,

kanser yakalama oranı düşük serum testosteron seviyesi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir [%48,6 (18/37) vs %29,3 (51/174), p=0,023]. Ancak bu iki grupta PSA, serbest PSA, s/t PSA, prostat volum, TZ volum, FSH, LH, PSAD, TZ PSAD, yaş gibi değişkenler arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir (Mann Whitney Testi, p>0,05). Aynı şekilde düşük serum serbest testosteron seviyesi olan hastalarda kanser yakalama oranı anlamlı olarak daha yüksektir (%40,8 vs %25,6 p=0,021).

Tablo 4.10: ROC analizinde hesaplanan farklı parametrelerin sonuçları (BG).

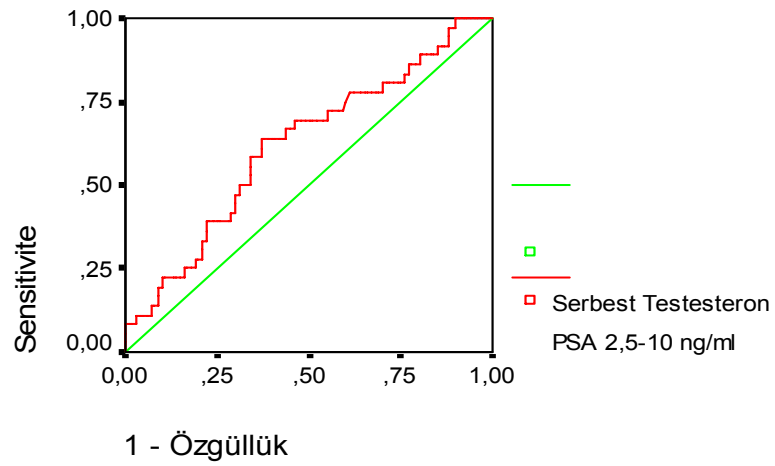
	Tüm hastalar		PSA 2,5-10 ng/ml (n=146)		PSA 4-10 ng/ml (n=133)		PSA 4-10 ng/ml Testosteron <= 300 ng/ml (n=30)	
	EAA	p	EAA	p	EAA	p	EAA	p
PSA	0,514	0,741	0,512	0,815	0,497	0,959	0,618	0,271
sPSA	0,631	0,034	0,652	0,004	0,670	0,002	0,766	0,013
s/t PSA	0,698	<0,001	0,693	<0,001	0,682	0,001	0,772	0,011
Testesteron	0,599	0,02	0,616	0,027	0,613	0,039	0,612	0,299
sTestesteron	0,577	0,097	0,618	0,036	0,616	0,049	0,656	0,172
s/t Testesteron	0,467	0,477	0,532	0,567	0,521	0,723	0,506	0,961
FSH	0,604	0,029	0,577	0,211	0,572	0,268	0,496	0,973
LH	0,516	0,737	0,577	0,214	0,594	0,150	0,521	0,867
PSAD	0,609	0,011	0,645	0,006	0,649	0,007	0,616	0,28
TZ PSAD	0,638	0,001	0,703	0,001	0,714	<0,001	0,717	0,044

Prostat biyopsisi yapılan tüm hastalar, PSA değeri 2,5-10 ng/ml ve PSA değeri 4-10 ng/ml alınarak ve ayrıca PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olan aynı zamanda serum testosteron değeri 300 ng/dl altında olan hastaların sonuçlarına göre yapılan

ROC analizinde hesaplanan farklı parametrelerin sonuçları Tablo 4.10'da belirtilmiştir.

Yapılan analiz sonucunda düşük serum testosteron ve serbest testosteron değerleri yüksek kanser yakalama oranları ile ilişkili olduğu görüldü. Ancak prostat kanserini ayırmada hiçbir sonuç s/t PSA oranı, PSA dansitesi, ve TZ PSA dansitesi kadar yüksek (AUC) değere ulaşmamıştır

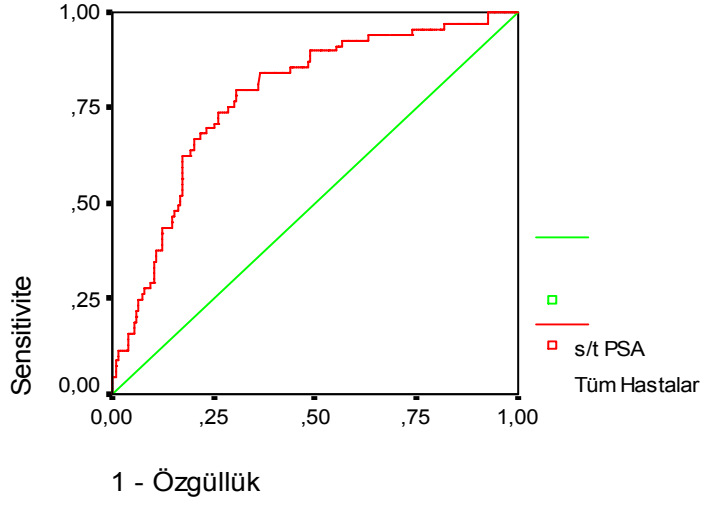
ROC Egrisi



Şekil 4.5 Serbest testesteron analizi (PSA 2,5-10 ng/ml)

EAA: 0,618

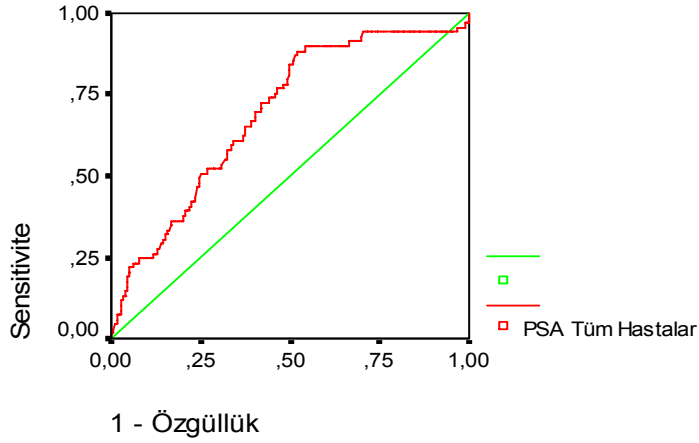
ROC Eğrisi



Şekil 4.6 s/t PSA analizi (Tüm PSA değerleri)

EAA: 0,780

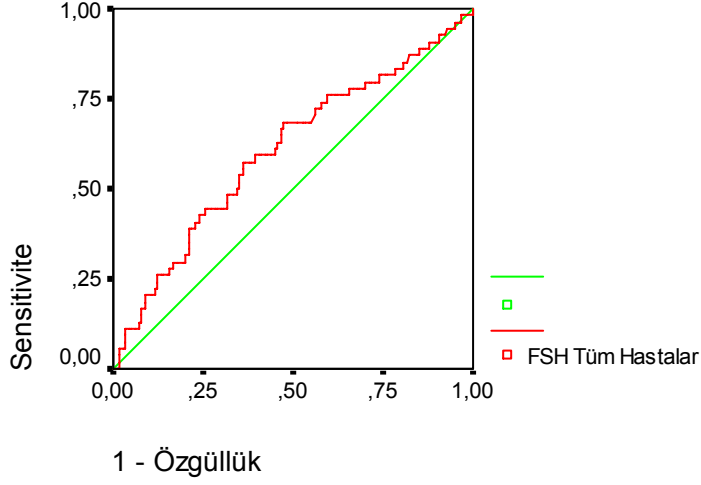
ROC Eğrisi



Şekil 4.7 PSA analizi (Tüm PSA değerleri)

EAA: 0,691

ROC Eğrisi



Şekil 4.8 FSH analizi (Tüm PSA değerleri)

EAA: 0,604

Prostat biyopsisi yapılan hasta grubunda patolojik inceleme sonucunda prostat adenokanser tanısı alan hasta grubunda patolojik sonuçlarda Gleason skor dağılımı Tablo 4.11’de özetlenmiştir.

Tablo 4.11: Prostat biyopsisi sonucunda prostat adenokanser saptanan hastalarda Gleason skor dağılımı.

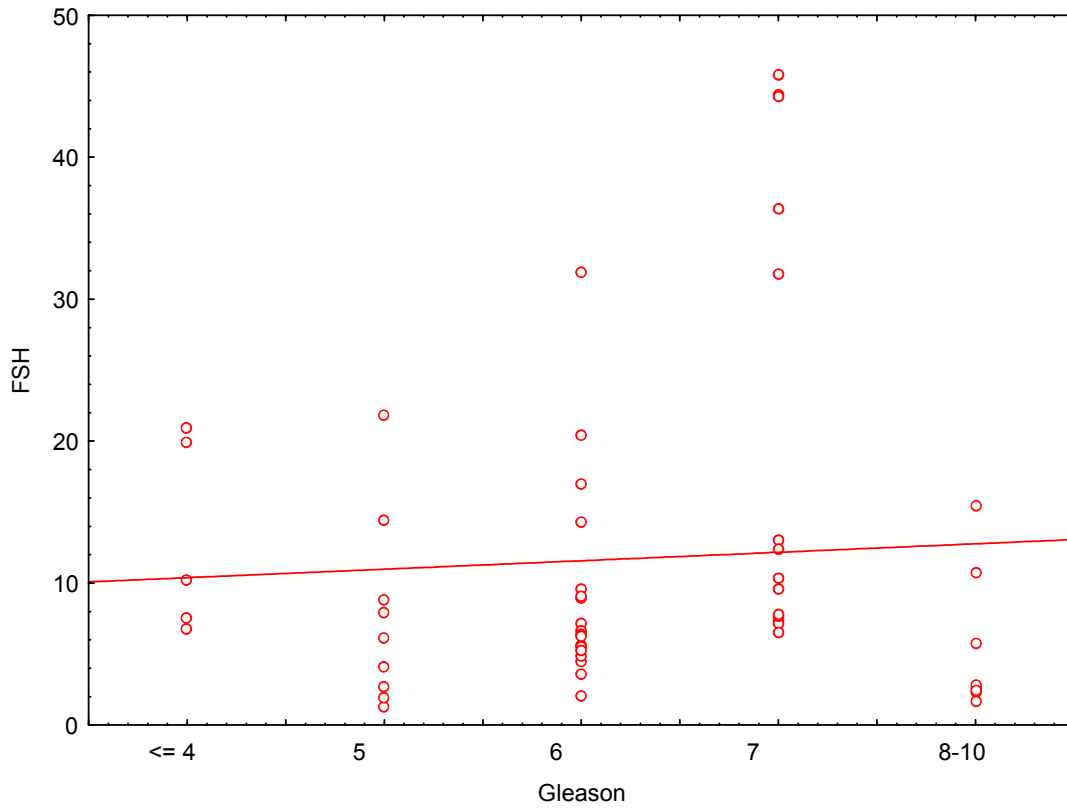
Gleason skoru	Hasta sayısı	%
<=4	5	7,2
5	11	15,9
6	20	28,9
3+4	11	15,9
4+3	9	13,1
8-10	13	18,8
Toplam	69	100

Biyopsi sonucu prostat adenokanser gelen grubu kendi içinde patolojik kriterlere göre karşılaştıracak olursak: Gleason değerlerinin dağılımına göre verilerin karşılaştırılması Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12: Prostat biyopsi Gleason skorlarına göre verilerin dağılımı.

	4-6	7	8-10	P değeri
Hasta sayısı	36	20	13	
Yaş	64,11 (50-78)	63,2 (51-77)	66,46 (52-80)	0,514
PSA	9,8 (0,28-3802)	11,09 (0,13-50,41)	9,87 (1,43-40)	0,896
sPSA	1,28 (0,06-4,5)	1,21 (0,03-5)	1,32 (0,12-4,95)	0,898
s/t PSA	0,15 (0,03-0,52)	0,14 (0,04-0,38)	0,17 (0,06-0,51)	0,93
Testesteron	388,85 (38-790)	395,2 (20-660)	391,7 (20-734)	0,822
sTestesteron	9,28 (1,45-20,99)	7,6 (0,72-15,65)	11,8 (5,69-38,89)	0,398
s/t Testesteron	0,02 (0,01-0,06)	0,02 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,05)	0,696
FSH	9,47 (1,33-31,87)	20,31 (6,47-45,8)	5,46 (1,67-15,4)	0,003
LH	5,78 (0,15-16,91)	8,36 (2,75-34,89)	4,57 (0,07-20,07)	0,131
+ kor oranı (%)	27 (7-100)	41 (7-79)	41 (7-71)	0,015
Volum	43,97 (12-109)	36,1 (20-62)	38,61 (23-82)	0,659
TZ Volum	24,13 (6-89)	19,75 (10-38)	20,07 (8-50)	0,899
PSAD	0,25 (0,01-1,59)	0,32 (0,01-1,68)	0,3 (0,03-1,45)	0,803
TZ PSAD	0,48 (0,02-1,99)	0,61 (0,01-3,15)	0,77 (0,04-5)	0,956

Sunulan sonuçlara göre serum FSH seviyesi Gleason toplam skoru 7 olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Gleason toplam skor ve serum FSH dağılımı yapıldığı zaman Gleason yükselen değerlerine paralel olarak FSH değerleri de yükselmektedir. (Kruskal Wallis Testi, $p=0,003$). Kor pozitiflik oranı ise yüksek (8-10) Gleason skorunda diğer skorlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Kruskal Wallis Testi, $p=0,015$). Diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.



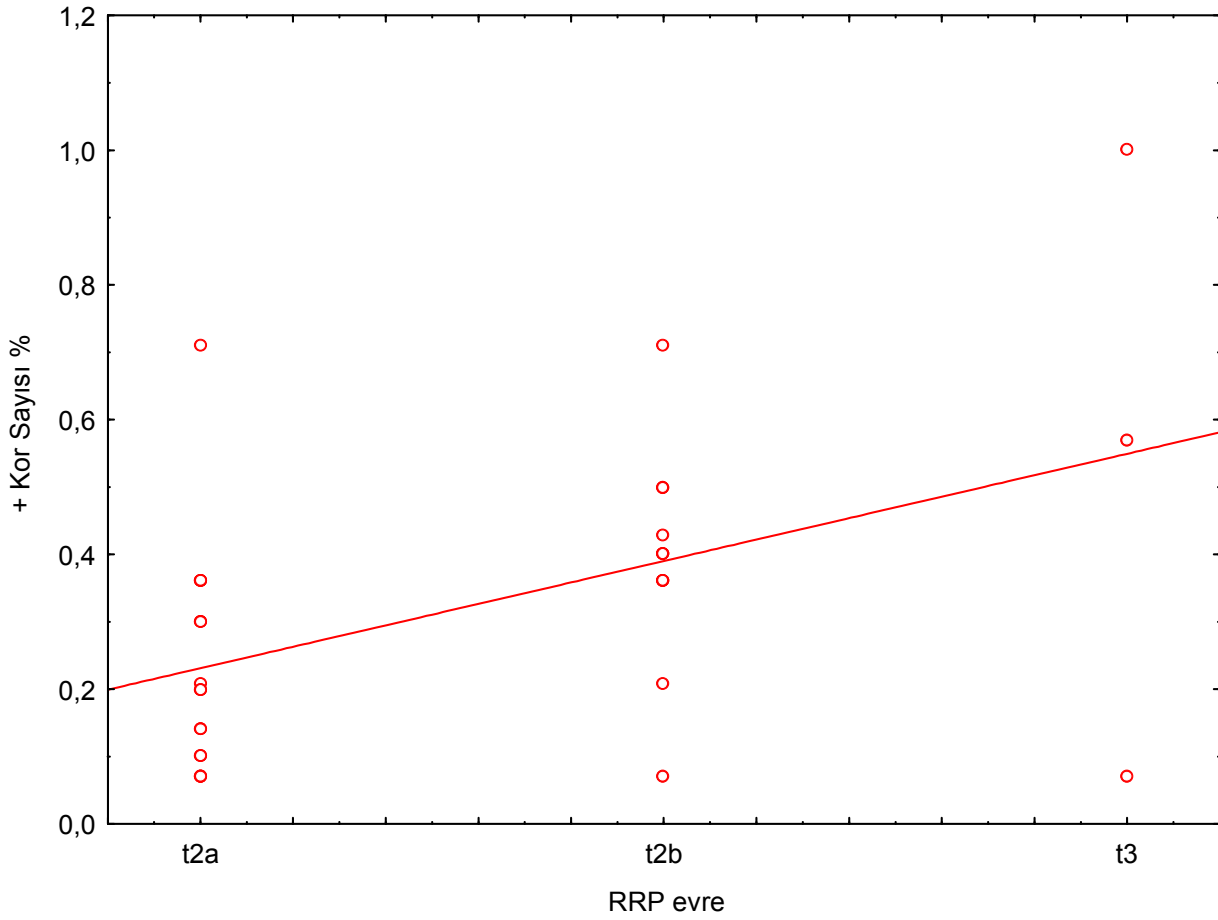
Şekil 4.9 Biyopsi Gleason-FSH dağılımı

Radikal retropubik prostatektomi yapılan toplam 31 hasta, patolojik inceleme sonucuna göre evrelendirilmiş ve evreler arasında verilerin dağılımı incelenmiştir (Tablo 4.13). Patolojik evreye göre 16 hasta pT2a, 12 hasta pT2b, ve 3 hasta da pT3 evresindedir.

Tablo 4.13: Patolojik evrelere göre verilerin değerlendirilmesi.

RRP Evre	pT2a n=16	pT2b n=12	pT3 n=3	P değeri
PSA	8,6 (2,68-19,17)	10,4 (1,76-22,97)	7,82 (5,2-11,05)	0,471
sPSA	1,26 (0,41-3,12)	1,53 (0,57-4,5)	0,65 (0,3-0,96)	0,16
s/t PSA	0,15 (0,07-0,28)	0,19 (0,05-0,52)	0,08 (0,06-0,13)	0,166
Volum	44 (25-103)	40,25 (23-70)	33,46 (27-38,4)	0,668
TZ Volum	25 (10-78)	19,91 (14-35)	15,3 (9-21)	0,592
Testesteron	392,82 (29-692)	420,42 (320-734)	378,9 (38-576)	0,821
sTestesteron	9,48 (3,39-16,23)	11,91 (4,4-38,89)	6,9 (1,45-10,4)	0,698
s/t Testesteron	0,02 (0,01-0,06)	0,02 (0,01-0,06)	0,02 (0,02-0,04)	0,798
FSH	6,68 (1,33-20,4)	7,83 (2,56-14,3)	4,87 (3,59-6,15)	0,465
LH	6,27 (1,6-20,07)	4,36 (2,16-7,91)	1,86 (0,24-3,49)	0,355
PSAD	0,21 (0,05-0,53)	0,29 (0,07-0,77)	0,25 (0,14-0,41)	0,637
TZ PSAD	0,43 (0,08-1,2)	0,56 (0,13-1,53)	0,64 (0,25-1,23)	0,793
+ Kor sayısı %	23 (7-71)	39 (7-71)	54 (7-100)	0,022

Yapılan karşılaştırma sonucunda patolojik evrelere göre değişkenler arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir. Pozitif kor sayısının oranı ileri patolojik evre tümörlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Kruskal Wallis Testi, p=0,022). Bu sonucu değerlendirirken örneklem sayılarının yetersizliği gözönünde bulundurulmalıdır.



Şekil 4.10 RRP evre- (+) kor sayısı oranı dağılımı

Radikal retropubik prostatektomi sonrası patolojik inceleme sonucunda Gleason skor dağılımı ve sonucunda oluşan gruplara göre değişkenlerin incelenmesi Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Gruplara ait veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (Kruskal Wallis Testi, $p>0,05$).

Tablo 4.14: RRP Gleason skorlarına göre verilerin dağılımı.

Gleason skoru	4-6 (n=19)	7 (n=6)	8-10 (n=6)	P değeri
YAŞ	58,74 (52-71)	61,67 (50-70)	59,5 (51-70)	0,787
PSA	8,17 (2,68-17,7)	8,75 (1,76-17,39)	13,02 (5,2-22,97)	0,401
sPSA	1,36 (0,57-4,5)	1,18 (0,41-2,45)	1,25 (0,3-4,18)	0,881
s/t PSA	0,17 (0,06-0,52)	0,18 (0,07-0,51)	0,1 (0,05-0,15)	0,16
Volum	46,68 (23-103)	35,66 (25-60)	31,06 (25-38,4)	0,086
TZ Volum	25,05 (9-78)	17,83 (12-35)	17 (15-21)	0,164
Testesteron	408,48 (24-692)	301,78 (38-413)	482,5 (294-734)	0,427
sTestesteron	9,74 (4,4-19,04)	9,05 (1,45-16,23)	12,94 (3,39-38,89)	0,674
s/t Testesteron	0,02 (0,01-0,06)	0,03 (0,02-0,06)	0,02 (0,01-0,05)	0,427
FSH	6,6 (1,92-20,4)	5,02 (2,01-7,81)	9,66 (1,33-17)	0,522
LH	6,33 (1,69-20,07)	2,97 (0,24-5,83)	4,89 (2,15-7,92)	0,245
PSAD	0,19 (0,05-0,41)	0,11 (0,07-0,4)	0,42 (0,14-0,77)	0,062
TZ PSAD	0,41 (0,08-1,23)	0,48 (0,13-0,85)	0,81 (0,25-1,53)	0,149
+ Kor sayısı %	29 (7-100)	39 (20-57)	35 (7-71)	0,192

RRP sonrası patolojik inceleme sonucuna göre cerrahi sınır durumu ve tümör volumlerine göre verilerin karşılaştırılması sonucunda; tümör volümleri ile PSA, sPSA, s/t PSA, prostat total volum, TZ volum, PSAD, TZ PSAD, testosteron, serbest testosteron, s/t testosteron, FSH değerleri ve + kor sayısı oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda serum LH seviyesi cerrahi sınırı negatif olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Mann-Whitney U testi, $p=0,047$). Tümör volumleri değerlendirildiğinde ise serum PSA değerleri ile yüksek tümör volumleri arasında istatistiksel anlamlı bir korrelasyon izlenmektedir (Nonparametrik korrelasyon, Ki-Kare, $p=0,013$).

Tüm hastaların TRUS ve PRİ değerlendirilmelerinde, PRİ normal olan hastaların %20'sinde (26/130) prostat adenokanser yakalanırken, pozitif PRİ olanlar içinde ise %53,1 oranında (43/81) prostat adenokanser yakalanmıştır. Hastaların TRUS bulguları değerlendirildiğinde ise, TRUS'ta nodül bulunmayan hastaların %18,1'inde (19/105) prostat adenokanser yakalanırken, TRUS'ta nodül izlenen hastaların %47,2'sinde prostat adenokanser yakalanmıştır. PRİ ve TRUS ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-kare, $p<0,001$).

TRUS ve PRİ bulguları birlikte değerlendirildiğinde ise PRİ'si normal olan hastaların %35,4'ünde (46/130) pozitif TRUS bulgusu mevcuttu, pozitif PRİ olan hastalarda ise bu oran %74,1 olarak hesaplandı (60/81). Bu veriler için Kappa katsayısı hesaplandı ve 0,366 bulundu ve orta düzeyde uyumlu olarak değerlendirildi (Kappa katsayısı: 21-40; orta derecede uyumlu).

PRİ'nin normal ve anormal olan gruplar arasında PSA değerleri incelendiğinde; PRİ'nin normal olduğu grupta ortalama PSA değeri 8,9 ng/ml (2,68-40 ng/ml), PRİ'nin anormal olduğu grupta ise ortalama PSA değeri 9,78 ng/ml (0,13-50,41 ng/ml) olarak hesaplandı ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (Mann-Whitney Testi, $p=0,21$). Prostat volum ve TZ volum değerlendirildiğinde PRİ'nin normal olduğu grupta anormal gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundular; [prostat volum; 51,88 (20-40) vs 42,78 (12-107), $p=0,01$, TZvolum; 29,8

(8-100), 24,04 (6-78), p=0,01]. FSH değerleri PRİ'nin normal olduğu grupta anlamlı olarak düşük bulundu [8,45 (1,33-65), 11,69 (1,62-51,9), p=0,03]. Serbest PSA seviyeleri değerlendirildiğinde ise PRİ'nin normal olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu [1,63 (0,26-5,78), 1,45 (0,03-12), p=0,012]. Serum testosteron, sTestosteron, LH seviyeleri, s/t PSA, s/t testosteron oranları, PSAD, TZ PSAD değerleri arasında istatiksels anlamlı bir fark izlenmedi (Mann-Whitney Testi, p>0,05).

Aynı şekilde TRUS bulgularında nodül varlığı ya da yokluğu durumlarında ortalama PSA değerleri sırasıyla 9,21 ng/ml (0,13-40 ng/ml) ve 9,25 ng/ml (0,33-50,41 ng/ml) olarak hesaplandı (Mann-Whitney Testi, p=0,285). Serum serbest PSA değerleri ve s/t PSA oranları, TRUS'da nodul bulunmayan grupta bulunan gruba göre anlamlı olarak yüksek hesaplanmıştır [sPSA, 0,2 (0,05-0,7), 0,17 (0,03-0,52), p=0,023, s/t PSA, 1,8 (0,08-12), 1,32 (0,03-5,78), p=0,003]. Serum testosteron, sTestosteron, LH, FSH değerleri, prostat volum, TZ volum, PSAD, TZ PSAD, s/t testosteron oranları arasında iki grup arasında istatiksels anlamlı bir fark izlenmemiştir (Mann-Whitney Testi, p>0,05).

Total prostat volümü 50 cc sınır olarak alındığında 50 cc'nin altında prostat volümü olan hastaların %41,8'inde (56/134) kansere rastlanırken, daha büyük prostat volümlü hastalarda bu oran %16,9 (13/77) olarak bulunmuştur. Bu fark istatiksels olarak anlamlı çıkmıştır (Ki-kare, , p<0,001). Serum PSA ve sPSA değerleri prostat volumünün 50 cc'nin altında olduğu grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur [PSA, 9,15 (0,13-50,41), 9,38 (1-38,2), p=0,024, sPSA, 1,45 (0,03-12), 1,75 (0,12-5,74), p=0,001]. Bu değerlere paralel olarak PSAD ve TZ PSAD değerleri ise prostat volumünün 50 cc'nin altında olan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek hesaplanmıştır [PSAD, 0,28 (0,01-3,08), 0,13 (0,02-0,58), p<0,001, TZ PSAD, 0,55 (0,01-6,67), 0,25 (0,03-1,27), p<0,001]. Serum testosteron, serbest testosteron, FSH, LH seviyeleri, s/t PSA, s/t testosteron oranları arasında gruplar arasında istatiksels anlamlı bir fark izlenmemiştir (Mann Whitney Testi, p>0,05).

Bu sonuçlara göre PSA (>2,5 ng/ml), PRİ, TRUS'un duyarlılık, özgülük, pozitif prediktif değerlerinin ve negatif prediktif değerlerinin dağılımı Tablo 4.15'te gösterilmiştir. PSA'nın her iki sınır değerlerine göre duyarlılık, pozitif ve negatif

prediktif değerleri benzer iken , PSA, üst sınırı 4 ng/ml alındığında özgülük %4,2'den %11,3'e yükselmektedir.

Tablo 4.15: PSA (>2,5 ng/ml), PRİ ve TRUS'un çalışmamız sonuçlarına göre duyarlılık, özgülük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerlerinin (NPD) dağılımı.

	Duyarlılık (%)	Özgülük (%)	PPD(%)	NPD(%)
PSA	89,9	4,2	31,3	46,2
PRİ	58,1	76,5	52,9	80
TRUS	69,4	61,8	45,3	81,6

Tablo 4.16: PSA (>4 ng/ml), PRİ ve TRUS'un çalışmamız sonuçlarına göre duyarlılık, özgülük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerlerinin (NPD) dağılımı.

	Duyarlılık (%)	Özgülük (%)	PPD(%)	NPD(%)
PSA	85,5	11,3	31,9	61,5
PRİ	59,3	79,4	57,4	80,6
TRUS	67,8	62,7	57,4	80,6

PSA değeri 2,5 ng/ml'nin üstünde olan hastaların PRİ ve TRUS bulguları kanser lehine yorumlanan ve yorumlanmayan alt gruplardaki kanser oranları Tablo 4.17'da gösterilmiştir.

Tablo 4.17: PSA> 2,5 ng/ml olan hastalarda PRİ ve TRUS bulgularına göre kanser yakalama oranları.

PRİ	TRUS	Kanser	Toplam	%
+	+	29	49	59
+	-	7	19	37
-	+	14	46	30
-	-	12	84	14
Toplam		62	198	31

Tablo 4.18: PSA > 4 ng/ml olan hastalarda PRİ ve TRUS bulgularına göre kanser yakalama oranları.

PRİ	TRUS	Kanser	Toplam	%
+	+	28	44	64
+	-	7	17	41
-	+	12	43	28
-	-	12	81	15
Toplam		59	185	32

Görüldüğü üzere PSA >4 ng/ml olan hastalarda PRİ ve TRUS kanser lehine yorumlanırsa PPD'in %64'e yükseldiği görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kanser yakalama oranları, TRUS işleminin etkinliği, prostat kanserini öngörmeye kullanılacak parametreleri ortaya koymakla beraber esas olarak, biyopsi patolojisi BPH ve prostat adenokanser gelen ve biyopsi yapılmayan normal popülasyonu temsil eden kontrol grubu arasında serum androjenler ve serum LH, FSH düzeyleri karşılaştırılmış ve farklılıklar ortaya konulmaya çalışılmıştır. Bu çalışma bir tarama çalışması olmadığından hastaların hepsi yüksek PSA, ve/veya anormal PRİ bulgusu, ve/veya prostatizm nedeniyle başvurduklarının ve/veya başka bir ürolog tarafından refere edildiğinin sonuçların değerlendirilmesinde dikkate alınması gerektiğine inanmaktayız.

Bu amaçla hastalar öncelikle iki gruba ayrılmış, bir gruba TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılmış (BG, toplam 211 hasta), diğer grupta ise PSA değerleri ve PRİ bulguları normal olması nedeniyle (KG, toplam 210 hasta) prostat biyopsisi yapılmamıştır. Takiben hastalar prostat biyopsi patolojik inceleme sonuçlarına göre BPH (142 hasta) ve prostat adenokanser (69 hasta) gelmesi üzerine ayrı iki ayrı grup olarak değerlendirilmiştir. Son olarak biyopsi sonucu prostat adenokanser gelen grubun (69 hastadan) 31'ne RRP uygulanmış ve sonuçlar bu grupta ayrı olarak incelenmiştir.

TRUS eşliğinde biyopsi üroloji pratiğinde sıklıkla kullanılan, hızlı sonuç veren ve güvenle uygulanan bir tanı yöntemidir. PSA ve PRİ'ye ek olarak verdiği bilgiler açısından TRUS önemli bir araçtır. TRUS'la ilgili minimal morbiditeyle en iyi sonuçların elde edilmesi amacıyla alınacak optimum biyopsi sayısını belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (Hodge ve ark 1989, Eskew ve ark 1997, Presit ve ark 2000, Norberg ve ark 1997). Hacettepe Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda TRUS ve TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsi işlemi oldukça iyi klinik tecrübe kazandıracak kadar yeterli bir süredir yapılmaktadır. Daha önceki araştırmalar ışığında ve literatür taraması sonucu alınacak biyopsi sayısı ve lokalizasyonları belirlenmiştir (Eskicorapci SY ve ark, 2004). Çok az bir modifikasyonla, kliniğimizde prostat biyopsi işleminde –lezyon olmamak kaydıyla- 10

bölgeden biyopsi alınmaktadır. Lezyon varsa veya palpe edilen bir nodül varsa o bölgelerden de ek biyopsi alınmaktadır.

Biyopsi grubu verileri patolojik inceleme sonuçlarına bakılmaksızın, kontrol grubu verileriyle karşılaştırıldığında yaş, PSA, serbest PSA değerleri biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum testosteron ve serbest testosteron değerleri biyopsi grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken, serum FSH değerleri buna paralel olarak anlamlı olarak yüksek hesaplanmıştır. Ancak serum LH seviyelerinde benzer anlamlı yüksek değer izlenmemektedir. s/t Testosteron değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda serum testosteron ve serbest testosteron seviyelerinin biyopsi yapılan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunması, iki grup arasında yaş ortalama farkından yani biyopsi yapılan grupta yaş ortalamasının anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek olmasına bağlanabilir. Çünkü yapılan bir çalışmada, yaşın artmasıyla beraber serum total testosteron seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (Swerdloff RS, ve ark, 2004). Aynı çalışmada yaşla beraber serum seks hormon bağlayıcı globulin seviyelerinin arttığı ve buna bağlı olarak serbest testosteron seviyelerinin, total testosteron seviyelerinden daha fazla bir düşüş gösterdiği vurgulanmaktadır. Buna karşılık yapılan başka çalışmalarda ise artan yaş ile serum testosteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Monath JR ve ark, 1995, Massengill JC, ve ark, 2003).

Prostat biyopsisi yapılan hastalar patolojik inceleme sonucuna göre prostat adenokanser ve BPH olarak iki ayrı grupta incelenerek ve sonuçlar biyopsi yapılmayan kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında elde edilen veriler; serum total testosteron ve serum serbest testosteron seviyeleri kanser grubunda anlamlı olarak BPH ve kontrol grubundakilerden düşüktür ($p<0,001$, $p=0,031$). Serum total ve serbest testosteron seviyelerinin adenokanser olan hastalarda kontrol hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük

olması, iki grup arasında olan anlamlı yaş farkına bağlanabilir. Ancak bu hormon seviyeleri BPH tanısı alan hastalardaki hormon seviyelerinden de anlamlı olarak düşüktür ve adenokanser tanısı alan hastalarla BPH tanısı alan hastalar arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmamaktadır. Bu sonuç serum total ve serbest testosteron seviyelerinin örneklem sayılarının da gözönüne alınmasıyla, prostat adenokanser grubuna spesifik bir durum olabileceğini göstermektedir. Serum testosteron ve serbest testosteron seviyelerinin, prostat biyopsisi yapılan hastalarda prostat kanser riskini belirlemesi ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Toplam 12 çalışma bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre düşük serum testosteron seviyelerinin kanserli hasta grubunda gösterilmesi sadece bir çalışmada belirtilmektedir (Stattin P, ve ark, 2004). Bu çalışma çok merkezli ve prospektif bir çalışmadır. Sunulan sonuçlara göre serum total testosteron seviyeleri kanser grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken, serbest testosteron seviyeleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yapılan hayvan deneylerinde dışardan androjen verilmesi ile prostat kanserinin başlatılması ve promosyonu izlenmiştir (Bosland Mc, 2000). Ancak, hayvan modellerinde kısa dönem androjene maruz kalınmasıyla, insanda hafif yükselmiş androjene kronik dönem maruz kalmak birbirinden çok farklı iki durumdur. Dolaşımda bulunan yüksek androjenlerin prostat kanser riski oluşturması ile ilgili hipotez, ileri evre metastatik prostat kanserinde görülen semptomların androjenlerin ablasyonu ile gerilemesi sonucu ile güçlendirilmeye çalışılmaktadır. Ancak burada görülen androjen seviyesinin birden düşürülmesi hastalığın ileri evresinde görülmektedir ve bu da tümörün çok erken evresindeki oluşan mekanizmaları maruz kaldığı fizyolojik seviyelerdeki androjene bağlı olabileceğini açıklayamaz.

Aynı şekilde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki prostat kanserinin insidansının yüksek olduğu bölgelerde yaşayan erkeklerdeki serum androjen seviyeleri her zaman kanser insidansının düşük olduğu bölgelerdeki erkeklerden daha yüksek değildir (Pettaway CA, 1999). Yapılan başka bir çalışmada ise serum testosteron seviyelerinin prostat kanser riskini belirlemede etkisiz olduğu ancak kanser grubunda serum serbest testosteron seviyesinin, BPH grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (Wahnefried WD ve ark, 1997). Bizim çalışmamızda serbest testosteron seviyeleri adenokanser olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Testosteron, serbest testosteron seviyelerinin düşmesi ile ilgili birkaç olası neden öne sürülebilir. Testis ve prostat bezinden salgılanan inhibin, pituiter hormonların salgısını azaltır ve bu da testosteron salgısını azaltmaktadır. Ancak inhibin ile ilgili sadece hayvan deneyleri bulunmaktadır ve bu klinik durum insanlarda henüz tam olarak gösterilmemiştir (Lokeshwar BL ve ark, 1993). Diğer bir etken ise PSA'dır; testosteron PSA üretimi ile ilgilidir ve PSA negatif uyarı ile testosteron üretimini azaltabilir. Ancak PSA'nın endokrin fonksiyonu olup olmadığı bilinmediği gibi büyük oranda dolaşımda inaktiftir. Prostat kanser hücreleri artarak testosteron için daha fazla bağlanma yeri sağlar ve androjen saturasyonu oluşturarak serum testosteron seviyesini düşürür. Bu sayılanlar serum testosteron seviyelerini düşüren olası etkiler olabilir ancak tümü bilinmezliğini korumaktadır.

Diğer çalışmalarda prostat kanser riskini belirlemede serum testosteron ve serbest testosteron seviyelerinin etkisiz olduğu belirtilmektedir (Raivio T ve ark, 2003, Mohr BA, ve ark, 2001, Eaton NA ve ark, 1999, Heikkila R ve ark, 1999, William S, ve ark, 1999, Gustafsson O ve ark, 1996, Morgentaler A ve ark, 1996, Andersson SO, ve ark, 1993, Connor EB, 1990, Nomura A ve ark, 1988). Bu çalışmaların tümünde hastalara prostat biyopsisi yapılmış ve patolojik inceleme sonucuna göre kanser ve BPH tanısı alan

hastalar arasında hormon seviyeleri açısından farklılık izlenmemiştir. Savunulan hipotez ise, bu hastalardan alınan serum örnekleri sadece o an ile ilgili hormon seviyelerini yansıtmaktadır ve bu sonuç hastanın tüm hayatı boyunca maruz kaldığı hormon düzeyini yansıtmamaktadır ve bu nedenle prostat kanser riskini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Önerilen düşünce ise bu hastalardan ileri dönemlerde birçok serum örnekleri alınarak daha geniş zaman dilimlerindeki hormonal düzeylerinin belirlenmesidir.

Bizim çalışmamızda prostat adenokanser, BPH tanısı alan ve kontrol grubu hastaları arasında serum LH seviyeleri açısından anlamlı bir fark izlenmemektedir ($p=0,873$). Yapılan çalışmalarda bizim serimizde olduğu gibi biyopsi yapılan ve patolojik inceleme sonucu adenokanser gelen ve populasyon kontrollü hasta grupları arasında serum LH seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (Mohr BA, ve ark, 2001, Eaton NA ve ark, 1999, Andersson SO, ve ark, 1993). Buna karşılık yapılan başka bir çalışmada kanser grubunda ortalama LH seviyesinin BPH grubundakinden anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (Hilz H, ve ark 2000). Ancak aynı çalışmada LH seviyesinde düşmenin kanserin erken evrelerinde gerçekleşmediği ve bu nedenle bu parametrenin BPH hastalarının adenokanser hastalarından ayrılmasında kullanılamayacağı vurgulanmaktadır. Prostat adenokanser hastalarındaki LH seviyesindeki düşüş kanser hücrelerinin direkt etkisine bağlanmaktadır. Bu da prostat kanser hücrelerinin proliferasyon hızı ve differensiyasyon derecesine göre direkt ya da indirekt yollardan LH salgılayan hücreleri etkilemesine ya da LH klerensini değişik seviyelerde stimule etmesiyle açıklanmaktadır. Böylece prostat adeno kanserli hastalarda serum LH seviyeleri düşmektedir.

Çalışmamızda serum FSH seviyesi ise kanser grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç tek başına serum FSH seviyesinin kanser belirlemede rolü olabileceğini düşündürmektedir, ancak serum LH seviyesinin yüksekliği ile beraber daha da anlamlı olacaktır. Serum FSH seviyesi ile prostat kanser riskini belirlemede literatürde iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kanser riskini belirlemede serum FSH seviyesinin etkisiz olduğu belirtilmektedir

(Mohr BA, ve ark, 2001, Andersson SO, ve ark, 1993). Serum FSH seviyesinin prostat kanser hastalarında daha yüksek olarak bulunması; prostat kanser hücrelerinin direkt olarak serum FSH üzerindeki etkisine örn. FSH seviyesini arttırıcı promotör ajanların tümör hücreleri tarafından salgılanmasına ya da azalmış testosteron seviyelerinin FSH salgılanmasını arttırıcı etkilerine bağlanabilir. Prostat hücrelerinde LH reseptörleri gösterilmiştir (Reiter E, ve ark, 1995). Bu da bize pituitör hormonların ve prostat bezinin arasında regülatuar fonksiyonların olduğunu düşündürmektedir. Herhangi bir nedenle prostat bezinin sekretuar fonksiyonlarının bozulması ya da değişmesi pituitör hormonların regülasyonunu bozarak serum seviyelerinin değişmesine neden olabilir. Diğer tarafta yapılan bir çalışmada RRP sonrası serum LH, FSH değerlerinin arttığı gösterilmiştir (Miller LR ve ark, 1998).

Yukarıda sunulan sonuçlar üç grubu kendi aralarında ve toplu olarak karşılaştırdığı için prostat kanserini predikte etme açısından serum hormon seviyelerinin rolünü belirlemede önem taşımaktadır.

Biyopsi yapılan grubu patolojik inceleme sonuçlarına göre değerlendirdiğimiz zaman; 69 (%32,7) hastada prostat adenokanser tanısı konulmuştur. İlerleyen yaşla beraber prostat kanser görülme oranı artmaktadır (Cooner ve ark, 1990). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar 60 yaş üstündeki grupta kanser yakalama oranının (%35), 60 yaş ve altındaki gruba göre (%28) daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,025$). Bizim çalışmamızda biyopsi yapılan hastaların yaş gruplarına göre verileri değerlendirildiğinde ise; serum PSA seviyesi, serum total testosteron seviyeleri, prostat volum ve transizyonel zon volumleri, PSAD ve TZ PSAD değerleri arasında yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yapılan çalışmalara göre artan yaş ile serum total testosteron seviyeleri arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (Monath JR ve ark, 1995, Massengill JC, ve ark, 2003). Yapılan başka bir çalışmada ise artan yaşa paralel olarak prostat volumlerinin de arttığı belirtilmektedir (Joseph MA, ve ark, 2002, Özen H, ve ark, 2001). Literatüre göre yaş ile serum PSA değerleri arasında belirgin bir korelasyon bulunmaktadır (Monath JR ve ark, 1995), ancak bizim serimizde

41-50 yaş arasında 10 hasta bulunurken artan yaşa dağılan hasta sayısı belirgin olarak yüksektir. Çalışmamızda serum serbest PSA seviyesi yaş arttıkça anlamlı olarak artmakta ($p=0,005$), serum serbest testosteron seviyesi yaş arttıkça anlamlı olarak azalmakta ($p=0,006$), bu düşüşe paralel olarak serbest/total testosteron oranı yaş arttıkça azalmaktadır ($p=0,009$). Yapılan çalışmalarda yaş arttıkça serum serbest testosteron seviyelerinin ve s/t testosteron değerlerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (Longcope C, ve ark, 1990, Joseph MA, ve ark, 2002). Çalışmamızda yaş arttıkça serum FSH ve LH seviyeleri anlamlı olarak artmaktadır ($p<0,001$, $p=0,003$). Bu durum serum serbest testosteron seviyelerinin yaşlanmayla beraber azalmasına bağlı olabilir.

Yüksek serum PSA değerlerinin kanser tanısı koymakta önemli bir tanı aracı olduğu ve kanserin erken habercisi olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Ellis ve ark, 1994, Cooner ve ark, 1990). Bizim çalışmamızda PSA aralıklarına göre kanser yakalama oranları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,087$). Bu durum literatürle uyumlu değildir. Bu durumun oluşmasını, çalışmamızın tarama çalışması olmamasına ve bizim serimizde prostat biyopsisi yapılan ve PSA'sı 2,5 ng/ml'nin altında olan hastalarda kanser oranının diğer PSA değerlerindeki kanser oranlarıyla benzer ya da yüksek olmasına bağlayabiliriz. Bu gruptaki hastalar PRİ bulguları anormal olan ve prostat biyopsisi için seçilmiş hastalardır. PSA, tek başına prostat kanserini öngörmeye en değerli parametredir. Daha önce PSA için sınır olarak kabul edilen 4 ng/ml değeri bu çalışmada 2,5 ng/ml alınmıştır. Literatürde PSA'sı 2,5-4 ng/ml olan hasta grubunda %24,5 ve %22 oranında kanser yakalanmış olması 4 ng/ml'in sınır olarak kabul edilmesinde bazı soru işaretleri oluşmasına neden olmuştur (Babaian ve ark, 2001, Makinen ve ark, 2001). Bizim çalışmamız dahilinde PSA değerleri 4 ng/ml'nin altında olan 26 hastaya biyopsi yapılmıştır ve bu hastaların 10'unda (%38) kanser saptanmıştır. Bu oran literatüre göre yüksektir ancak bizim serimizde yukarıda belirtildiği gibi PSA'sı 2.5 ng/ml altında olan PRİ bulgusu anormal olan ve prostat biyopsisi için seçilmiş vakalar bulunmaktadır. Bu sonuç ta PRİ bulgularının güvenilirliğini bir kez daha

göstermektedir. Ayrıca patolojilerinde prostat kanser olanların serum PSA değerleri (ortalama 10,19 ng/ml) kanser olmayanlardan (ortalama: 8,77 ng/ml) daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). PSA değerlerine göre prostat biyopsisi yapılan hastalar gruplandırıldığında ve serum testosteron, serbest testosteron, s/t testosteron oranı, FSH, LH seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) Yapılan çalışmalarda serum PSA değerleri ile serum total testosteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (Monath JR ve ark, 1995, William S ve ark, 1999, Massengill JC, ve ark, 2003).

PSA'nın 4 ng/ml'nin altında olduğu değerlerde, biyopsi sonucu prostat adenokanser olan hastalarda BPH olan hastalara göre, serum testosteron seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak düşüktür ($p=0,023$). Bizim çalışmamızda PSA değerinin 4 ng/ml altında olan hasta sayısı 26'dır ve bu hastaların 10'unda prostat adenokanser, 16'sında BPH tanısı konulmuştur. Bu sayıların azlığı çıkan sonucun değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Aynı şekilde adenokanser olan hastaların oranı %38'dir. Bu değer beklenen değerden oldukça yüksektir. Bizim çalışmamızda PSA'sı 4 ng/ml'nin altında olan hastaların büyük bir kısmı PRİ bulgusuna göre prostat biyopsisi yapılması uygun görülen hastalardır ve bu da hastaların PSA'nın 4 ng/ml değerinin altında uygun randomize olmamasına neden olmaktadır. PSA'nın 4 ng/ml'nin üstünde olduğu olgularda, prostat adenokanser hastalarında serum FSH değeri istatistiksel anlamlı olarak BPH olanlardan yüksektir ($p=0,039$). PSA değeri 4 ng/ml'nin üstünde olan hastalarda patolojik tanıları BPH ve adenokanser olan hastaların ortalama serum testosteron seviyeleri sırasıyla 463,25 ve 409,52 pg/ml'dir. Aralarında istatistiksel anlamlı bir fark olmamakla

birlikte ortalama testosteron değerleri adenokanser hastalarında BPH hastalarına göre düşük olarak bulunmuştur. Hesaplanan bu farkla birlikte, FSH değerleri arasındaki zayıf istatistiksel anlamlı farklılık açıklanabilir.

Biyopsi yapılan hastalarda düşük serum serbest testosteron ve total testosteron değerleri sırasıyla; ≤ 9 pg/ml ve ≤ 300 ng/dl olarak değerlendirildiğinde, kanser yakalama oranı düşük serum testosteron seviyesi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir (%48,6 vs %29,3, $p=0,023$). Schaltz G. Ve ark, testosteronun 300 ng/ml'nin altındaki değerlerde yüksek Gleason skorlu prostat kanserlerinin belirgin olarak daha fazla olduklarını göstermişlerdir. Aynı şekilde düşük serum serbest testosteron seviyesi olan hastalarda kanser yakalama oranı anlamlı olarak daha yüksektir (%40,8 vs %25,6 $p=0,021$). Bizim alışmamızda, ROC analizinde prostat kanserini ayırmada hiçbir sonuç s/t PSA oranı, PSA dansitesi, ve TZ PSA dansitesi kadar yüksek (AUC) değere ulaşmamıştır. PSA sınırı olmaksızın tüm hastalar değerlendirildiğinde ise serum FSH değerleri diğer hormon değerlerine göre EAA yüksek bir değere ulaşmaktadır (EAA: 0,604, $p=0,029$). PSA değeri 2.5-10 ng/ml değerleri arasında alınarak yapılan değerlendirmede ise serum serbest testosteron değerleri diğer hormon değerlerine göre EAA yüksek bir değere ulaşmaktadır (EAA: 0,618, $p=0,036$). PSA değeri 4-10 ng/ml arasında alındığı zaman yine aynı şekilde serum serbest testosteron değerleri EAA diğer hormon değerlerine göre yüksek bir değere ulaşmaktadır (EAA: 0,616, $p=0,049$). Aynı şekilde PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olan aynı zamanda serum testosteron değeri 300 ng/dl altında olan hastaların sonuçlarına göre yapılan ROC analizinde örnekleme sayısının azalmasıyla birlikte hiçbir serum hormon değeri s/t PSA kadar anlamlı bir değere ulaşmamıştır.

Prostat biyopsisi yapılan ve patolojik inceleme sonucu prostat adenokanser gelen 69 hasta ayrıca değerlendirildiği zaman; Gleason skor dağılımı yapılarak değişkenlerin dağılımı incelenmiştir. Sunulan sonuçlara göre serum FSH seviyesi Gleason toplam skoru 7 olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksektir. Gleason toplam skor ve serum FSH dağılımı yapıldığı zaman Gleason yükselen değerlerine paralel olarak FSH değerleri de yükselmektedir. Kor pozitiflik oranı ise yüksek (8-10) Gleason

skorunda diğer skorlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer değişkenler arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Literatürde bu sonuçlarla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda prostat biyopsi Gleason skor dağılımına göre serum testesteron ve serbest testesteron seviyeleri arasında anlamlı fark gösterilememiştir (Massengill JC ve ark, 2003, Hoffman MA ve ark, 2000, Gustafsson O ve ark, 1996). Bizim çalışma serimiz bu literatürle uyumludur. Bir çalışmada artan pozitif biyopsi kor oranı düşük serbest testosteron seviyeleri ile birlikte gösterilmiştir (Hoffman MA ve ark, 2000). Bunlara karşılık yapılan bir çalışmada ise artan prostat biyopsi Gleason skorları düşük serum total ve serbest testosteron seviyeleri ile birlikte gösterilmiştir (Zhang PL ve ark, 2002). Diğer bir çalışmada ise bu durum sadece düşük serum total testosteron seviyeleri ile birlikte (Schtzl G ve ark, 2001). Serum FSH, LH seviyeleri ile ilgili bilgi literatürde bulunmamaktadır. Bu sonuçların değerlendirilmesi için biyopsi yapılan hasta örneklem sayısının artırılması kaçınılmazdır.

Radikal retropubik prostatektomi yapılan toplam 31 hasta, patolojik inceleme sonucuna göre evrelendirilmiş ve evreler arasında verilerin dağılımı incelenmiştir; patolojik evreye göre 16 hasta pT2a, 12 hasta pT2b, ve 3 hasta da pT3 evresindedir.

Yapılan karşılaştırma sonucunda patolojik evrelere göre değişkenler arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir. Pozitif kor sayısının oranları patolojik evre tümörlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,022$).

Radikal retropubik prostatektomi sonrası patolojik inceleme sonucunda Gleason skor dağılımı ve sonucunda oluşan gruplara göre değişkenleri incelenmiş, gruplara ait veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Tümör volümleri değerlendirildiğinde ise bizim çalışmamızda serum PSA değerleri ile yüksek tümör volümleri arasında istatistiksel anlamlı bir korrelasyon izlenmektedir ($p=0,013$). Yapılan bir çalışmada RRP yapılan olgularda patolojik inceleme sonucunda yüksek tümör volümlerine paralel preoperatif yüksek PSA değerleri gösterilmiştir (Monda JM, ve ark, 1995).

Çalışmamızda cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda serum LH seviyesi cerrahi sınırı negatif olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,047). Hilz ve ark yaptıkları bir prospektif çalışmada, prostat kanserinde ileri patolojik evre ve artmış tümör volümlerinin azalmış serum LH seviyeleri ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. (Hilz H ve ark, 2000, Andersson SO ve ark, 1993). Bizim sonuçlarımız değerlendirilirken örneklem sayılarının yetersizliği gözönünde bulundurulmalıdır.

Yapılan klinik çalışmalarda RRP sonrası evre ve Gleason dağılımında testosteron ve serbest testosteron seviyeleri arasında anlamlı farkların olmadığı gösterilmiştir (Massengill JC ve ark, 2003, Monda JM, ve ark, 1995, Hoffman MA ve ark, 2000). Düşük testosteron seviyelerinin yüksek Gleason skor ve ileri patolojik evre ile beraber olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Schaltz G ve ark, 2001). Hormonel değişiklikler prostat kanser hücrelerinden olası salgılanan ve hipotalamik-pituiter-gonadal aksi etkileyen proteinlere bağlanmaktadır. Basit prostatektomi sonrası değişmeyen ancak radikal prostatektomi sonrası artan serum hormon seviyeleri, bu olası etkinin prostat kanser hücreleri tarafından oluşturulduğu hipotezini desteklemektedir (Lukkarinen O, ve ark, 1980, Miller Lr ve ark, 1998).

Çalışmamızda PRİ'si normal olan hastaların %80'inde patoloji BPH olarak rapor edilirken, PRİ'de anormal bulgu olan hastaların %53,1'inde kanser tanısı konulmuştur. PRİ bulgusunun normal ve anormal olan hastaların PSA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle PRİ bulgusunun anormal olduğu hastalarda çıkan yüksek adenokanser yakalama oranı PRİ'de tespit edilen nodül varlığı ile açıklanabilir. Buna karşılık TRUS'ta bulgu vermeyen hastaların %81,9'unda patoloji sonucu BPH iken, TRUS'un kanser açısından şüpheli olan olgularda ise kanser yakalama oranı %47,2'dir. Literatürde yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi bu sonucun, TRUS'u yapan kişiye bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir (Ellis ve ark, 1994). Çalışmamızda TRUS ve PRİ bulguları birlikte değerlendirildiğinde ise PRİ'si normal olan hastaların %35,4'ünde (46/130) pozitif TRUS bulgusu mevcuttu, pozitif PRİ olan hastalarda ise bu oran %74,1 olarak hesaplandı

(60/81). Bu veriler için hesaplanan Kappa katsayısı 0,366'dır ve orta düzeyde uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda PSA değeri 2,5 ng/ml üzerinde alındığı zaman PRİ ve TRUS duyarlılıkları sırasıyla %58,1 ve 69,4 olarak hesaplandı. Aynı şekilde PSA üst sınırı 4 ng/ml olarak alındığında ise PRİ ve TRUS duyarlılıkları sırasıyla %59,3 ve 67,8 olarak hesaplandı ve iki sınır değer arasında duyarlılıklar açısından önemli bir fark görülmedi. Ancak PSA üst sınırı 4 ng/ml olarak alındığı zaman PSA duyarlılığı %89,9'dan %85,5'e düştüğü aynı zamanda özgüllüğünün ise %4,2'den %11,3'e yükseldiği izlendi. PSA üst sınırının 2,5 ng/ml olarak alınmasıyla daha fazla hastaya prostat biyopsisi yapılmasına karşılık bu üst sınırdaki kabul edilebilir kanser oranlarının yakalanması gerçeği de gözardı edilmemelidir. PSA'nın 2,5 ile 4 ng/ml arasındaki değerlerinde %22 seviyelerinde kanser oranları bildirilmiştir (Catalona WJ, ve ark, 1997).

Çalışmamızda PSA değerleri yüksek (>2,5 ng/ml) ama PRİ ve TRUS bulguları kanser açısından olumsuz olan hastalarda kanser bulma oranı %14 (12/84) olarak hesaplandı. Bu oran, PSA yüksekliği ile beraber TRUS ve/veya PRİ bulgusu olması durumunda %44'e (50/114) yükselmektedir. TRUS'ta kanser açısından şüpheli olan hastalarda kanser yakalama oranı genel olarak yukarıda belirtildiği gibi %47,2'dir. Bu durumun, PSA yüksekliği (>2,5 ng/ml) ve pozitif PRİ'nin eşlik ettiği vakalarda kanser yakalama oranı %55,6 (29/49) iken PRİ'nin negatif olduğu durumlarda ise bu oranın %30'a düşmesi; ayrıca TRUS bulgusu olsun ya da olmasın PSA yüksekliği ve pozitif PRİ bulgusu olanlarda kanser yakalama oranının %37 (7/19) olması; kanser tanısı koymada PSA yüksekliğiyle beraber pozitif PRİ olmasının tek başına TRUS'ta lezyon görülmesinden daha değerli olduğunu göstermektedir. TRUS'un yapılan çalışmalarda kanser yakalama oranı %1,7- %20 oranlarında verilmektedir (Brawer ve Chetner 1997). Literatürde PRİ için PPD değerleri %23- %56 arasında değişmektedir. Bizim serimizde ise bu oran %52,9 olarak hesaplanmıştır ve uyumlu bir sonuçtur. TRUS'un PPD değerleri ise %17- %53 arasında rapor edilmiştir. Bizde bu oran %45,3 olarak hesaplanmıştır ve literatürle uyumludur.

Çalışmamızda, TRUS ve PRİ bulgularına göre diğer parametreler karşılaştırıldığında ise; FSH değerleri PRİ'nin normal olduğu grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,03$). Prostat volum ve TZ volum değerlendirildiğinde PRİ'nin normal olduğu grupta anormal olduğu gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundular. PRİ'si normal olan hastalara biyopsi endikasyonu PSA yüksekliğine göre belirlenmektedir. Bu da bizim serimizde PRİ'si normal olan hastalarda yüksek PSA değerlerinin büyük prostat volumüne bağlı olduğunu göstermektedir. Literatürde yüksek PSA'nın büyük prostat volumüne bağlı olduğu savını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Bo ve ark, 2003). Serbest PSA seviyeleri değerlendirildiğinde ise PRİ'nin normal olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,012$). Serum PSA, serum testosteron, sTestosteron, LH seviyeleri, s/t PSA, s/t testosteron oranları, PSAD, TZ PSAD değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Serum serbest PSA değerleri ve s/t PSA oranları, TRUS'da nodul bulunmayan grupta bulunan gruba göre anlamlı olarak yüksek hesaplanmıştır ($p=0,023$, $p=0,003$). Serum PSA, serum testosteron, sTestosteron, LH, FSH değerleri, prostat volum, TZ volum, PSAD, TZ PSAD, s/t testosteron oranları arasında iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Bizim çalışmamıza göre bu sonuçların ışığında serum hormon seviyeleri TRUS ve PRİ'de nodul varlığı ya da yokluğunu predikte etmemektedir.

PRİ'de saptanan nodüllerin TRUS'ta tespit edilip edilemeyeceğine göre değerlendirmemizde ise; PRİ'de bulgusu olan 81 hastanın 60'ında (%74,1) muayene bulgusu ile uyumlu lokalizasyonda TRUS'ta lezyon saptanmıştır. TRUS pozitifliğini PRİ'nin de desteklediği hastalarda kanser çıkma oranının %59 olması, TRUS'ta görülen lezyonların kansere spesifik olmadığını belirten Lee ve ark 'nın çalışmasını desteklemektedir (1989a).

Prostat kanseri küçük prostat volümü bulunan hastalarda daha sık izlenmektedir (Catalona ve ark, 1995, Uzo ve ark, 1995, Eskicorapci SY ve ark, 2004). Bizim çalışmamızda 50 cc'nin altındaki prostatlarda kanser yakalama oranı 50 cc'nin üzerindeki prostatlara göre daha düşük bulunmuştur (%16,9 (13/77), %41,8 (56/134)). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Aynı şekilde serum PSA ve sPSA değerleri prostat volümünün 50

cc'nin altında olduğu grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,001$, $p=0,024$). Bu bulgu, büyük prostatlı kişilerde PSA'nın BPH tarafından üretildiği savını da desteklemektedir (Bo ve ark, 2003, Zuo ve ark, 2003). Serum testosteron, serbest testosteron, FSH, LH seviyeleri, s/t PSA, s/t testosteron oranları açısından, prostat volumlerine göre 50 cc'nin altındaki ve üstündeki hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Yapılan iki çalışmada serum testosteron seviyeleri ile prostat volumleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Hoffman MA ve ark, 2000, William S ve ark, 1999). Ancak yapılan başka bir çalışmada prostat volümlerinin serum testosteron seviyeleri ile doğru orantılı bir ilişkide olduğu gösterilmiştir (Joseph MA ve ark, 2002).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Prostat kanseri erken tanı konulabilen ve erken tanı aldığı zaman tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Parmakla rektal inceleme, PSA ölçümü, transrektal ultrasonografi ile prostat biyopsisi en önemli tanı araçlarıdır. PSA tek başına en etkin tanı aracıdır. PRİ ve TRUS, PSA kadar etkin olmamakla birlikte, PSA'ya yardımcı tanı araçlarıdır ve üçünün birlikte kullanımı ile kanser yakalama oranları artmaktadır.

Prostat kanserini öngörmeye yardımcı olmak üzere serum hormon değerleri ile ilgili günümüze kadar araştırmalar yapılmıştır. Ancak serum androjen hormonlarının günümüzde prostat kanseri ile olan ilişkileri net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda ortaya çıkan bazı sonuçları sıralamak gerekirse;

- Biyopsi için seçilen hastalarda populasyon kontrol grubuna göre serum total ve serbest testosteron değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak bunun yorumu yapılırken biyopsi grubunda olan hastaların yaşlarının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu unutulmamalıdır.
- Biyopsi yapılan hasta gruplarında serum PSA değerleri, ölçülen prostat volumleri ile serum hormon seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
- Patoloji sonucu prostat adenokanser olan hastaların serum testosteron değerleri anlamlı olarak patolojik tanısı BPH olan hastalar ve kontrol grubu hastalarından düşük olarak bulunmuştur. Bu sonuç prostat kanserini predikte etme açısından en anlamlı sonuçtur. Aynı şekilde serum FSH değerleri adenokanser tanısı alan hastalarda anlamlı olarak diğer bütün hastalardan yüksektir.
- Aynı şekilde serum total ve serbest testosteron değerleri sırasıyla ≤ 300 ng/dl ve ≤ 9 pg/ml olarak alındığı zaman düşük değerlerde kanser yakalama oranları anlamlı olarak yüksektir. Buradan yola çıkılarak yapılan çoklu analizde hiçbir serum hormon değeri prostat kanserini ayırmada s/t PSA oranı kadar yüksek değere ulaşamamıştır.

Ancak hormon değerleri kendi içerisinde değerlendirilecek olursa PSA 2,5-10 ng/ml değerlerinde serum serbest testosteron seviyeleri prostat kanserini ayırmada kabul edilebilir değere ulaşmıştır.

- Prostat adenokanser tanısı alan hastalar tanıdaki patolojik özellikleri ve RRP sonrası evre ve patolojik özelliklerine göre değerlendirildiklerinde çıkan sonuçlar örneklem sayısının yetersiz olması açısından net olarak yorumlanamaz.

Sonuç olarak düşük serum serbest ve total testosteron seviyeleri prostat kanserini ayırmada anlamlı bir değere sahiptir. Ancak androjenlerle prostat kanseri arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulabilmesi için örneklem sayılarının arttırılarak populasyon temelli tarama çalışmalarının yapılması ve bu hastaların daha uzun sreler takip edilmesi ve hormon seviyelerinin tekrar tekrar değerlendirilmesi kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

1. Akbal C, Ekici S, Özden E, Başeskiöglu B, Kendi S, Özen H. 247 Radikal retropubik prostatektomi, zamanla neler değişti? 17. Ulusal Üroloji Kongresi Poster Sunumu. 5-10 Ekim 2002, Antalya.
2. Andersson SO, Adami HO, Bergström R, Wide l: Serum pituitary and sex steroid hormone levels in the etiology if prostate cancer- a population-based case-control study. Br J Cancer, 1993;68;97-102.
3. Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, et al: Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. Nutr Cancer 1999;35:130.
4. Aumuller G.: Postnatal development of prostate. Bull Assoc Anat 1991; 75 (229):39-42.
5. Babaian J, Jonston DA, Naccarato W ve ark: The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2,5-4,0 ng/ml: relation to biopsy strategy. J Urol 2001; 165: 757-760.
6. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al: A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. Cancer Res 1990;50:169.
7. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, et al: Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 1995;153:987.
8. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al: Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology 1994;43:44.

9. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al: Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992a;147:817.
10. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al: Prostate specific antigen density: Means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992b;147:815.
11. Bo M, Ventura M, Marinello R, Capello S, Casetta G, Fabris F. Relationship between PSA and volume of the prostate in the Benign Prostatic Hyperplasia in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Sep; 47:207-211.
12. Bosland Mc: The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;27:67-73.
13. Brasso K, Iverson P: Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality. *Scand J Urol Nephrol* 1999;203(Suppl):29.
14. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol*. 2002 Sep;168(3):906-13.
15. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, et al: Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1476.
16. Brawer MK: Prostate cancer epidemiology and screening. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 1999; 2: 2-6.
17. Brawer MK, Chetner M: Ultrasonography of the prostate and biopsy. 'Campbell's Urology' (Ed.) Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE, Wein AJ, WB Saunders Company Philadelphia 1997:2506-2517.

18. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797.
19. Carter HB, Epstein JI, Partin AW: Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease, *Urology*. 1999 Jan;53(1):126-30.
20. Carter HB, Hamper UM, Sheth S ve ark: Evaluation of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1008.
21. Carter HB, Pearson JD, Metter JE, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992b;267:2215.
22. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: The effect of sampling interval and number of repeat measurements on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995b;45:591.
23. Carter HB: A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. *Urology* 2000;55:796.
24. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL ve ark: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves, *J Urol* 152 (6Pt1): 2037-42, 1994.
25. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: A prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000a;55:372.

26. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, 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* 1994b;151:1283.
27. Catalona WJ, Smith DJ: Five-year tumor recurrence rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837.
28. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452.
29. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214.
30. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994;22:3181-3186.
31. Chen Z, Chen H, Stamey TA: Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: Purification and characterization. *J Urol* 1997;157:216621.
32. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al: Serum prostate-specific antigen complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100.
33. Connor EB, Garland C, McPhillips JB, et al: Aprospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer R* 1990;50:169-173.

34. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr ve ark: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate spesific antigen. J Urol 1990; 143: 1146-1154.
35. Cooner WH: Editorial: Prostate cancer. J Urol 1994;151:103.
36. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al: The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. JAMA 1992;267:2227.
37. Culig Z, Hobisch A, Bartsch G, et al. Expression and function of androgen receptor in carcinoma of the prostate. Microsc Res Tech 2000;51:447-455.
38. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C ve ark: Contunuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens, Urol Oncol 22 (4): 330-6, 2004.
39. Diamandis EP, Yousef GM, Luo I, et al: The new human kallikrein gene family: Implications in carcinogenesis. Trends Endocrinol Metab 2000;11:54.
40. Eaton NA, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ: Endogeneous sex hormones and prostate cancer: a quantitative rewiev of prospective studies. Bri J Cancer 1999;80:930-934.
41. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, d,g,tal rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994; 52: 1520.
42. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (Stages T1a and T1b) and on needle biopsy (Stage T1c). J Urol 1994a;152:1721.

43. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994b;271:368.
44. 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; 157:199-203.
45. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, Ozen H. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2004 Apr;45(4):444-8; discussion 448-9.
46. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM: Incidence in İzmir in 1993-94: First results from İzmir cancer registry. *European Journal Of Cancer* 2001; 37: 83-92.
47. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1506.
48. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1118.
49. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289.
50. Gann PH: Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality. *Epidemiology* 1997;8:117.
51. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al: Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:277.

52. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al: A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993a;85:1571.
53. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, et al: A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993b;269:878.
54. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58–64.
55. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, et al: Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. *Urol Clin North Am* 1993;20:627.
56. Gustafsson O, Norming U, Gustafsson S, et al: Dihydrotestosterone and testosterone levels in men screened for prostate cancer: a study of a randomized population. *BJU* 1996;77:433-440.
57. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017.
58. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer—Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017.
59. Heikkila R, Aho K, Heliövaara M, et al: Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma. *A Cancer Society* 1999;86:312-315.

60. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, et al: Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: Evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1216.
61. Hilz H, Graefen M, Noldus J, et al: Advanced prostate cancer is associated with a decrease in serum luteinizing hormone. *European Urology*, 2000;38:243-249.
62. Hodge KK, McNeal SE, Stamey TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989a; 142: 66-70.
63. Hodge KK, McNeal SE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989b; 142:71-74.
64. Hoffman MA, DeWolf WC, Morentaler A: Is low free testosterone a marker for high grade prostate cancer?. *J Urol*; 163:824-827.
65. Horninger W, Berger AP, Pelzer A, Niescher M, Bartsch G: Stage migration in prostate cancer- A changing landscape in a screened population, Innsbruck, Austria, AUA Congress, 2004.
66. Joseph MA, Wei JT, D.Harlow S, et al: Relationship of serum sex-steroid hormones and prostate volume in African American men. *The Prostate* 2002;53:322-329.
67. Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, et al: Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J Urol* 1996;155:1655.
68. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1998 [published errata appear in *CA Cancer J Clin* 1998;48:192 and 1998;48:329]. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6.

69. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8.
70. Lee F, Torp-Pederson ST, Mc Leary RD: Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. *Urol Clin North Am* 1989;16:663-673.
71. Leewansanstong S, Crawford ED, Gordon SG ve ark: Longitudinal follow up from Prostate Cancer Awareness Week (PCAW): Screening intervals. *J Urol* 1998; 159: 177.
72. Lokeshwar BL, Hurkadli KS, Sheth AR, et al: Human prostatic inhibin suppresses tumor growth and inhibits clonogenic cell survival of a model prostatic adenocarcinoma, the Dunning R3327G rat tumor. *Cancer Res* 1993;53:4855-4859.
73. Longcope C, Goldfield S.R.W., Brambilla D.J., et al: Androgens, estrogens, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *J Clin End Met* 1990;71:1442-1446.
74. Lukkarinen O, Hammond GH, Konturri M, et al: Peripheral and prostatic vein steroid concentrations in benign prostatic hypertrophy patients before and after removal of adenoma. *Scand J Urol Nephrol* 1980;14:225-228.
75. Makinen T, Tammela L J, Stenman UH ve ark: Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3,9 ng/ml: A comparison of digital rectal examination and free prostatic specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol* 2001; 166: 1339-1342.
76. Massengill JC, Sun L, Moul JW, et al: Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169:1670-1675).

77. Miller LR, Partin AW, Chan DW, et al: Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol* 1998;160:449-453.
78. Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, et al: Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts male aging study. *Urol* 2001;57:930-935.
79. Monath JR, McCullough DL, Hart LJ, et al: Physiologic variations of serum testosterone within normal range do not affect serum prostate-specific antigen. *Urology* 1995;46:58-61).
80. Monda JM, Myers RP, Bostwick DG, et al: The correlation between serum prostate-specific antigen and prostate cancer is not influenced by the serum testosterone concentration.
81. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304.
82. Morgentaler A, Bruning CO, DeWolf WC: Occult prostate cancer in men with low testosterone levels. *JAMA* 1996;276:1904-1906.
83. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J: The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991;30:133.
84. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK: Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997;158:1427.
85. Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN, et al: Prediagnostic hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer R* 1988;48:3515-3517.

86. Pannek J, Marks LS, Pearson JD, et al: Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:449.
87. Partin AW, Piantadosi S, Subong EN, et al: Clearance rate of serum free- and total-PSA following radical prostatectomy. *Prostate Supp* 1996;7:35.
88. Pentyala SN, Lee J, Hsieh K, Waltzer WC, Trocchia A, Musacchia L, Khan S: Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Medical Oncology* (2000); 17: 85-105.
89. Petteway CA: Racial differences in the androgen/androgen receptor pathway in prostate cancer. *J Natl Med Assoc* 1999;91:653-660.
90. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW: Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands, 1971–1989. *Int J Cancer* 1999;81:551.
91. Post PN, Kil PJ, Crommelin MA, et al: Trends in incidence and mortality rates for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction. A registry-based study in southeastern Netherlands, 1971–1995. *Eur J Cancer* 1998;34:705.
92. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591.
93. Presti JC, 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: 163-167.
94. Prestigiacomo AF, Stamey TA: Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml. Range in male volunteers. *J Urol* 1996;155:1977.

95. Raivio T, Santti H, Schatzl G, et al: Reduced circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer. *The Prostate* 2003;55:194-198.
96. Reiter E, McNamara M, Closset J, Henen G: Expression and functionality of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor in the rat prostate. *Endocrinology* 1995;136:917-923.
97. Robles JM, Morell AR, Redorta JP, et al: Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study. *Eur Urol* 1988;14:360.
98. Ross R, Bernstein L, Judd H, et al: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:45.
99. Rubin MA, Gerstein A, Reid K, et al: 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. *Hum Pathol* 2000;31:504.
100. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E: Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987–1996: Results from a population-based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. *Cancer* 2000;88:1445.
101. Sato K, Qian J, Slezak JM, et al: Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high-grade, advanced, nonmetastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1574.
102. Schatzl G, Madersbacher S, Thurnidl T, et al: High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *The Prostate*, 2001;47:52-58.
103. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P et al: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam

section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1817.

- 104.** Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1817.
- 105.** Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al: Prostate-specific antigen density (PSAD): Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am 1993;20:653.
- 106.** Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer 1991;63:963.
- 107.** Smith DS, Catalona WJ: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. J Urol 1994;152:1163.
- 108.** Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 1996;274:1371.
- 109.** Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J Clin 2000;50:34.
- 110.** Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, et al: Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: Epidemiologic significance of annual changes. J Urol 1998;160:2412.
- 111.** Stamey TA, McNeal JE, Yemoto C, et al: Biological determinant of cancer progression of men with prostate cancer. JAMA 1999;281:1395.

112. Stamey TA: Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urol* 1995; 45: 2-12.
113. Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, et al: Vasectomy and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:881.
114. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, et al: High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004;108:418-424.
115. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337.
116. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, et al: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with α -1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594.
117. Sterbis JR, Connelly RR, Sun L, Rockville, Moul JW: Age and race-based PSA reference ranges to detect curable prostate cancer, Washington, DC, AUA Congress, 2004.
118. Swerdloff RS, Wang C: Androgens and the ageing male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(3):349-62.
119. Tchertgen MB, Song JT, Strawderman M, et al: Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511.
120. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al: The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995;46:831.

121. Wahnefried WD, Lesko SM, Conaway MR, et al: Serum androgens: Associations with prostate cancer risk and hair patterning. *J Andrology* 1997;18:495-500.
122. Walsh PC. Using prostate-specific antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waters. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:948-9.
123. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al: Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981;2:89.
124. William S, Kubricht III, Williams BJ, et al: Serum testosterone levels in African-American and white men undergoing prostate biopsy. *Urol* 1999;54:1035-1038.
125. Woolf SH: Screening prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N. J Med.* 1995;333:1401-1405.
126. Zhang PL, Rosen S, Veeramachaneni R, et al: Association between prostate cancer and serum testosterone levels. *The Prostate* 2002;53:179-182.
127. Zuo W, Hiraoka Y. Prostate-specific antigen levels and density in the internal and external glands of the prostate in benign prostatic hyperplasia patients with normal org ray-zone PSA levels. *Urol Int.* 2003;71(2): 154-159).