



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT BİYOPSİSİ YAPILACAK HASTALARDA PROSTAT SAĞLIK İNDEKSİNİN ARAŞTIRILMASI VE ÖNEMİ

Dr. Nebil AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İ.Atilla ARIDOĞAN

ADANA – 2018



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT BİYOPSİSİ YAPILACAK HASTALARDA PROSTAT SAĞLIK İNDEKSİNİN ARAŞTIRILMASI VE ÖNEMİ

Dr. Nebil AKDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İ.Atilla ARIDOĞAN

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TTU-
2015-3202 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

ADANA – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Uğur ERKEN, Prof. Dr. Şaban DORAN, Prof. Dr. M.Zühtü TANSUĞ, Prof. Dr. Nihat SATAR, Prof. Dr. Yıldırım BAYAZIT, Prof. Dr. Erkan DEMİR, Doç. Dr. Volkan İZOL'a, tez danışmanım sayın Prof. Dr. İ.Atilla ARIDOĞAN'a, bulguların istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları için Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr.Ertan KARA'ya, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, saygıdeğer bölüm hemşirelerimize ve bölüm çalışanlarına, tüm ameliyathane ve poliklinik ekibine, desteğini her zaman hissettiğim ve moral kaynağım aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	VI
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi	3
2.2. Prostat Kanseri	7
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	7
2.2.2. Etiyoloji	8
2.2.3. Patoloji	10
2.2.4. Klinik Bulgular	12
2.2.5. Tanı	13
2.2.5.1. Parmakla Rektal Muayene	13
2.2.5.2. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	14
2.2.5.2.1. Prostat Spesifik Antijen'in Biyokimyasal ve Genetik Özellikleri	14
2.2.5.2.2. Prostat Spesifik Antijen Sentezi ve Metabolizması	14
2.2.5.2.3. Prostat Spesifik Antijen Fonksiyonu	15
2.2.5.2.4. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler	16
2.2.5.2.5. PSA'nın Klinikte Kullanımı	17
2.2.5.2.6. Yaşa ve Irka Özgü PSA	19
2.2.5.2.7. PSA Velositesi	20
2.2.5.2.8. PSA Dansitesi	21
2.2.5.2.9. Serbest PSA	22
2.2.5.2.10. Pro PSA ve Prostat Sağlık İndeksi	24
2.2.5.2.11. Kompleks PSA	24

2.2.5.2.12. PSA Eşik Değeri	25
2.2.5.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi	27
2.2.6. Prostat Kanserinde Evreleme	28
3. MATERYAL ve METOD	31
3.2. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	40
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	50



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. PSA seviyesini etkileyen bazı faktörler	17
Tablo 2. Yaşa özgü PSA değerleri	20
Tablo 3. PCPT çalışmasında PSA değerlerine göre kanser saptanma oranları	26
Tablo 4. AJCC ve UICC TNM sınıflama sistemi (2009).....	29



ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Prostatın arterleri	6
Şekil 2. Prostatın venleri.....	6
Şekil 3. Prostatın innervasyonu	7
Şekil 4. PSA'nın kanser yakalama oranları	34
Şekil 5. Düşük ve yüksek PSA'nın kanser ve BPH oranları.....	35
Şekil 6. PHI'nin kanser ve BPH oranları	36



KISALTMALAR

ACT-PSA	: Alfa Anti-Kimotripsine Bağlı Prostat Spesifik Antijen
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ASAP	: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
AUA	: Amerikan Üroloji Derneği
A2M-PSA	: Alfa-2 Makroglobuline Bağlı Prostat Spesifik Antijen
BPH	: Benign Prostat Hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DHT	: Dihidrotestesteron
ERSPC	: The European Randomized Study of Screening Pca
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
HGPİN	: Yüksek Gradelı Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
ISUP	: International Society of Urological Pathology
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç
PAP	: Prostatik Asit Fosfataz
PCa	: Prostat Kanseri
PCPT	: Prostate Cancer Prevention Trial
PHİ	: Prostat Sağlık İndeksi
PİN	: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
RP	: Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
sPSA	: Serbest Prostat Spesifik Antijen
TRUS	: Trans Rektal Ultrasonografi
TRUS-Bx	: Trans Rektal Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Biyopsisi
UICC	: Union International en Contre le Cancer

ÖZET

Prostat Biyopsisi Yapılacak Hastalarda Prostat Sağlık İndeksinin Araştırılması Ve Önemi

Amaç : Çalışmamızda, PSA yüksekliği nedeniyle trans rektal ultrasonografi eşliğinde ince iğne prostat biyopsisi (TRUS-Bx) yapılacak hastalarda eş zamanlı prostat sağlık indeksi (PHİ) hesaplanarak PHİ'nin prostat kanseri tanısı konulmasındaki etkinliğin araştırıldı.

Materyal ve Metod : Kliniğimizde, Ağustos 2014 ve Mart 2016 tarihleri arasında PSA yüksekliği nedeniyle TRUS-Bx yapılan 258 ardışık hasta çalışmamıza dahil edildi. Parmakla rektal muayenede prostat kanseri şüphesi olan ve/veya serum PSA yüksekliği saptanan olgulardan işlem öncesi PSA, sPSA ve proPSA bakılıp TRUS-Bx uygulandı.

Bulgular : Ortalama yaşları $63,5 \pm 8$ (36-91) yıl olan 258 hastanın ortalama PSA değeri $40,1 \pm 194,2$ (0,12 – 2170) ng/ml, ortalama PHİ değeri $118 \pm 164,5$ (0,41 – 1308) ng/ml idi. 96'sının TRUS-Bx patolojisi Adeno kanser, 140'ı BPH, 10'u ASAP, 1'i HGPN, 10'u kronik prostatit ve 1'i skuamöz hücreli karsinom olarak raporlanmıştır. TRUS-Bx patolojisi Adeno kanser olan hastaların PSA ortalaması $93,9 \pm 311,8$ (2,2 – 2170) ng/ml, BPH olanların PSA ortalaması $7,5 \pm 6,7$ (0,3 – 71,1) ng/ml ve diğer hastaların PSA ortalaması $12,7 \pm 14,5$ (0,12 – 60,4) ng/ml idi.

PSA değeri 4'ün altı düşük, 4 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde, PSA düşük olan grupta 10 (% 31,2) hasta Adeno kanser 22 (% 68,8) hasta BPH, PSA yüksek olan grupta ise 86 (% 42,2) hasta Adeno kanser, 118 (% 57,8) hasta BPH olarak raporlandı.

PSA değeri 4'ün altı düşük, 4 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde, PSA'nın prostat Adeno kanseri yakalamadaki duyarlılığı % 89,6 özgüllüğü % 15,7 olarak hesaplandı. PHİ'nin değeri 55'in altı düşük, 55 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde , PHİ'nin prostat Adeno kanseri yakalamadaki duyarlılığı % 71,9 özgüllüğü % 67,9 olarak hesaplandı.

Tartışma : Bu bulgular, PHİ'nin prostat kanseri yakalamadaki özgüllüğünün PSA'ya göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, prostat iğne biyopsisi, PSA, proPSA, prostat sağlık indeksi

ABSTRACT

Investigation and Importance of Prostate Health Index for Candidates of Prostate Biopsy

Objective: The aim of the present study was to search the efficiency of prostate health index (PHI) which is calculated simultaneously during ultrasound-guided fine needle prostate biopsy (TRUS-Bx) on diagnosis of prostate cancer.

Materials and Methods: The present study included 258 subsequent patients who had TRUS-Bx because of elevated blood levels of PSA in our clinic between August 2014 and March 2016. PSA, sPSA and ProPSA were analyzed in the cases who have suspicion of prostate cancer by digital rectal examination and/or those with elevated serum levels of PSA; and TRUS-Bx was performed.

Results: Age average of 258 patients was $63,5 \pm 8$ (36-91) years and mean PSA level and mean PHI value of those patients were $40,1 \pm 194,2$ (0,12 – 2170) ng/ml and $118 \pm 164,5$ (0,41 – 1308) ng/ml, respectively. Pathological examination of TRUS-Bx specimens revealed Adeno cancer in 96 patients, BPH in 140 patients, ASAP in 10 patients, HGPIN in 1 patients, chronic prostatitis in 10 patients and squamous cell carcinoma in 1 patient. The mean PSA of the patients whose TRUS-Bx pathology were adeno cancer was $93,9 \pm 311,8$ (2,2 – 2170) ng/ml whereas mean PSA levels of those with BPH and mean PSA levels of other patients were $7,5 \pm 6,7$ (0,3 – 71,1) ng/ml and $12,7 \pm 14,5$ (0,12 – 60,4) ng/ml, respectively.

When the PSA level below 4 was accepted low and at and above 4 were accepted as high, the low PSA group included 10 (31,2%) patients with adeno cancer, 22 (68,8%) patients with BPH; and in the high PSA group, 86 (42,2%) patients were reported as adeno cancer and 118 (57,8%) patients were reported as BPH.

When the PSA levels below 4 was accepted low and at and above 4 were accepted as high, sensitivity and specificity of PSA to detect prostate adeno cancer were calculated as 89,6% and 15,7%, respectively. Similarly, when a PHI level below 55 was accepted as low and PHI level at and above 55 were accepted as high, sensitivity sensitivity and specificity of PHI to detect prostate adeno cancer were calculated as 71,9% and 67,9%, respectively.

Discussion: Overall, the findings above indicate that specificity of PHI is higher than PSA in terms of prostate cancer detection.

Key words: Prostate cancer, prostate needle biopsy, PSA, proPSA, prostate health index

1. GİRİŞ

Prostat kanseri tüm dünyada en yaygın beşinci görülen kanserdir. Avrupada yaşlı (>70 yaş) popülasyonda en sık, genel erkek popülasyonda ise akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen malignitedir. Yaşam boyu prostat kanseri görülme riski % 16,7'dir. Genel olarak yeni kanser vakalarının gelişmiş ülkelerde % 19'unu, gelişmekte olan ülkelere ise % 5,3'ünü oluşturur. İnsidans ve mortalite oranları ırk, diyet, yaşam tarzı, coğrafya, tarama çalışmaları ve önleyici tedavi gibi nedenlerden dolayı farklı etnik popülasyonlarda, farklı ülkelere veya aynı ülkenin farklı bölgelerinde dahi değişkenlik gösterebilmektedir. PSA'nın rutin kullanıma 1992'lerin başından itibaren girmesinden ve gelişen tedaviler sayesinde hastalığın insidansında, tanı anındaki evresinde ve mortalite oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur.¹

Prostat Spesifik Antijen (PSA), 1986'da prostat kanserli hastaların takibinde kullanılmak amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır. Prostat kanserinin taramasında kullanımı ise 1994'te onaylanmıştır.²

Rektal tuşe ile birlikte PSA'nın kullanılmaya başlanması ve biyopsi tekniklerinin gelişmesiyle birlikte tanı konulan prostat kanseri sayısında büyük artışlar olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015'de yayınlanan bir çalışmada prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı konulan kanser olup erkekler arasında tanı konulan kanserlerin yaklaşık dörtte birini oluşturmakta ve yine erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır.³

Prostat kanseri aşırı heterojen davranış gösterebilen bir kanserdir. Uzun süre sessiz kalabileceği gibi çok agresif de davranabilir. Bu nedenle tanının konması kadar, tümör davranışının da belirlenebilmesi önemlidir. Çünkü tanıdaki aşırı artışlar belki de uzun yıllar sessiz seyredebilecek klinik olarak önemi olmayan tümörlere de tanı konmasına ve bunların aşırı tedavisine neden olmaktadır. Bunların önlenmesi, klinik olarak önemsiz kanserler ile agresif seyredebilecek olan kanserlerin ayırt edilebilmesiyle mümkün olabilecektir. Günümüzde tanıda, rektal tuşe ile birlikte kullanılan PSA ve derivelerinin kullanılması ile prostat kanserine özgü mortalitenin azaldığı, buna karşın biyopsi sayısının % 70-80 arttığı saptanmıştır.⁴

PSA, organ spesifitesi yüksek; ancak kanser spesifitesi düşük bir belirteçtir. Kanser dışındaki benign durumlarda da PSA'nın serum düzeylerinde artışlar

görülebilmektedir. Bu nedenle, hem gereksiz biyopsi sayısının azaltılması hem de klinik önemsiz ile agresif seyredecek kanserlerin ayırt edilebilmesi için yeni belirteçlere gereksinim vardır. Bu amaçla, PSA etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda; özellikle total PSA'nın 4-10 ng/ml arasında olduğu durumlarda kullanılan PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/total PSA oranı gibi türevleri kullanılmaya başlanmıştır. Ancak istenilen amaca henüz ulaşamamış olup yeni belirteç arayışları sürmektedir. Her şeye rağmen günümüzde tanı ve tedavi takibinde en çok kullanılan belirteç PSA'dır.⁵

Çalışmamızda, PSA yüksekliği nedeniyle trans rektal ultrasonografi eşliğinde ince iğne prostat biyopsisi (TRUS-Bx) yapılacak hastalarda eş zamanlı prostat sağlık indeksi (PHI) hesaplanarak PHI'nin prostat kanseri tanısı konulmasındaki etkinliği araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Embriyolojisi, Histolojisi ve Anatomisi

Prostat bezinin gelişimi intrauterin hayatta, gebeliğin 12. haftasında, fetal testislerden salınan androjenik hormonların artmasıyla başlar. Bu gelişim dihidrotestesteron (DHT) etkisinde gerçekleşir. DHT, 5-a-redüktaz enziminin aktivitesi ile testosterondan oluşur. Redüktazın yokluğunda prostat rudimenter halde kalır. Ürogenital sinüsün son kısmı olan üretradan tübüler yapıda epitel hücreleri, 5 ayrı grup şeklinde dışa doğru çıkıntı yaparak büyürler. Bu tübüller etrafındaki mezankimal hücreler 16. haftadan itibaren hem aşağı, hem de yukarı, ejakülatuar kanalın ağzına komşu, müllerian tüberkül seviyesine doğru gelişmeye başlarlar. Bu çıkıntılardan dallanmalar ile glandüler yapılar oluşur; arasını fibromusküler doku sarar ve mesane, prostatik stroma ile devamlılık gösterir. Bütün bu üretral çıkıntı, müsküler-glandüler organı, dış tarafta ise fibromusküler dokudan kapsülü oluşturur.

22. haftanın sonuna doğru müsküler stroma kısmen gelişmiş olur. Prostatın 5 lobu (anterior, posterior, median ve 2 lateral lob) 5 epitelyal tomurcuktan gelişir. Bu loblar birbirlerinden ayrı başlayıp, daha sonra birbirlerini ayıran bir septa olmaksızın birleşirler. Ejekülatuar kanallar, verumontanumun bir kısmı ve asiner glandların bir kısmının (santral zon) Wolf kanalından köken aldığı düşünülmektedir.⁶⁻¹⁰

Prostat, fibromusküler ve glandüler yapılardan oluşan erkek posterior üretrasını saran, mesanenin hemen inferiorunda yer alan bir organdır. Erişkinde prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubüloalveolar gland içeren sekretuar bir organdır. 16-32 adet kanal ile verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılır. Tersyüz edilmiş bir koni şeklindedir. Mesane boynu ile devamlılık gösteren bu bezin apeksi inferiordadır ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde uzanır. Prostat bezi, posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere 4 yüzeye sahiptir. Posterior yüzeyi rektum ampullasından kendi kapsülü ve denonvillier fasyası ile ayrılmıştır. Vas deferens ve seminal vezikül posterior yüzeye komşudur. Anterior yüzeyi dar ve konvektir, apekten tabana doğru uzanır. Apekte puboprostatik ligament ile pubik kemiğe tutunur. Prostatik üretra, prostatı önden arkaya delerek geçer ve apeksin anterosüperiorundan çıkar.⁸

Prepubertal dönemde bir gelişim göstermeyen prostat, puberte ile birlikte morfolojik değişiklikler göstererek 25-30 yaşlarında erişkin prostat seviyesine ulaşır. Normal prostat dokusu, 18-20 g ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde ve 2 cm derinliğindedir. Gland, fibromusküler elemanlarıyla devam eden bir fibromusküler stromaya sahiptir. Bu da mesane boynunun düz kasları ile bağlantılıdır. Bu fibromusküler stroma, prostatik kapsülü oluşturmak için glandın periferinde yoğunlaşır. Prostat, fibröz dokudan oluşan diğer bir fasya ile çevrelenir. Zengin venöz pleksusların gömülü olduğu bu fibröz doku, anteriorda puboprostatik ligament ile devam eder.⁸⁻¹⁰

Prostat bezinin yaklaşık % 30'u musküler doku, % 70'i ise glandüler epitelden oluşmuştur. Glandüler elementin duktusları ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatik duktuslar, prostatik üretranın tabanına, verumontanum ile mesane boynu arasına drene olurlar. Glandüler element primer olarak posterior ve lateral bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır.⁹

Anatomik olarak, Lowsley tarafından yapılan sınıflandırmada, prostat glandı, anterior lob, posterior lob, median lob, sağ lateral lob ve sol lateral lob olmak üzere 5 loba ayrılmıştır.¹¹ Erişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra McNeal 1968'de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve tranzisyonel zon olmak üzere 3; nonglandüler yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere 2 bölgeye ayırmıştır.¹² Bu bölümler transrektal ultrasonografi yardımı ile net bir şekilde gösterilebilir. Preprostatik ve prostatik üretrayı bölen açıda tranzisyonel zonun kanalı oluşur. Bu kanal preprostatik sfinkterin altından posterior ve laterale doğru geçer.

Normal olarak tranzisyonel zon prostat bezinin % 5 ile % 10'unu oluşturur. Ayrı bir fibromusküler doku bandı tranzisyonel zonu prostatın diğer kısımlarından ayırır. Bu doku transrektal ultrasonografi ile görülebilir. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) genellikle tranzisyonel zondan kaynaklanır.¹² BPH, fibromusküler bandı adenom enükleasyonu sırasında görülen cerrahi kapsüle doğru basar. Yine prostat adenokarsinomlarının yaklaşık % 20'si tranzisyonel zonda görülür.

Santral zon, ejakülatuar kanal kompleksini başladığı seminal vezikül ve vaz deferens hizasından verumontanuma kadar sürer. Prostat bezinin % 25'ini oluşturur. Santral zonun Wolfian kanaldan orijin aldığı öne sürülmüştür. Ejakülatuar kanal etrafında koni şeklinde mesane tabanına kadar uzanır. Bezin bu kısmı ürogenital

sinüsten köken alan prostatın diğer kısımlarından yapısal ve immünohistokimyasal olarak farklıdır. Bundan dolayı diğer zonlarda oluşan kanserler tarafından infiltre edilebilirse de tüm prostat adenokarsinomlarının yaklaşık % 5'i santral zonda görülür.⁷

Periferal zon prostat dokusunun büyük çoğunluğunu (% 70) meydana getirir. Prostatın posterior ve lateral yüzeylerini oluşturur. Kanalları prostatik (postsifinkterik) üretra boyunca prostatik sinüse açılır. Prostatik kanserlerin % 75'i buradan köken alır.^{7-9,11,12} Ayrıca kronik prostatitte en sık etkilenen zondur.

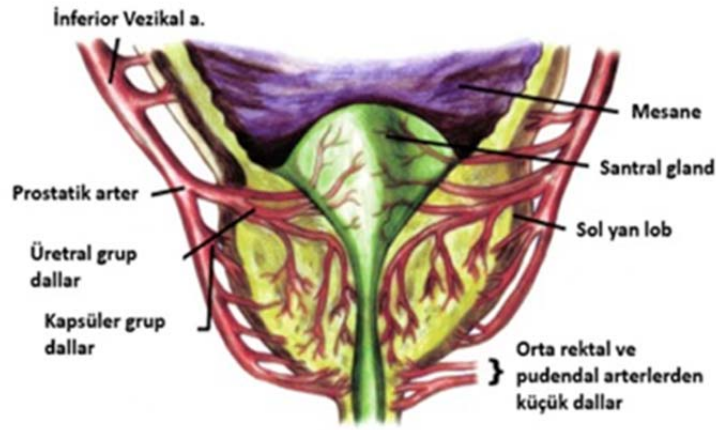
Anterior fibromüsküler stroma kalın bir konnektif doku kılıfı olup mesane boynundan başlayarak prostatın anterior yüzünü tümüyle kaplar. Orijini detrüsör kasıdır. Tüm prostat dokusunun % 30'unu oluşturur ve glandüler yapılar içermez.¹²

Preprostatik sfinkter prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemede fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir.¹²

Prostatı oluşturan epitelyal hücreler 4 temel grupta incelenebilir:

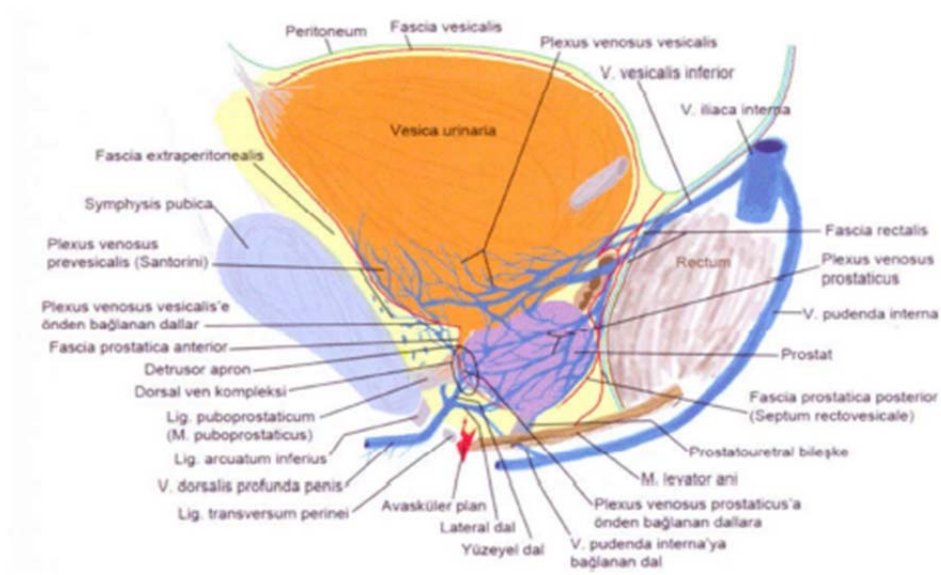
1. Prostatik asiner veya sekretuvar hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAP) ve PSA'nın sentezlendiği hücrelerdir. Androjen reseptörü içerirler.¹³
2. Bazal hücreler: Bazal membranda bulunurlar. Androjen reseptörü yoktur. Bu hücrelerin lokal regülatuar maddeler salgıladıkları sanılmaktadır.¹⁴
3. Tranzisyonel epitel: Ekskretuvar kanallar ve üretrada bulunur.
4. Endokrin-parakrin hücreler: Çok sayıda peptidin yapılmasından sorumludur. Bunlar,serotonin, kalsitonin, bombesin, somatostatin olarak sıralanabilir. Fonksiyonları tam olarak açıklanamamıştır.¹⁵

Prostatın temel kan akımı internal iliak arterin bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter, üreter alt ucuna ve seminal veziküllere dallar verdikten sonra saat 4 ve 8 hizalarında prostata girer. İnternal pudental arter ve middle rektal arter de prostatın beslenmesine katkıda bulunan diğer arterlerdir.¹⁶ Prostatın arterleri Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Prostatın arterleri

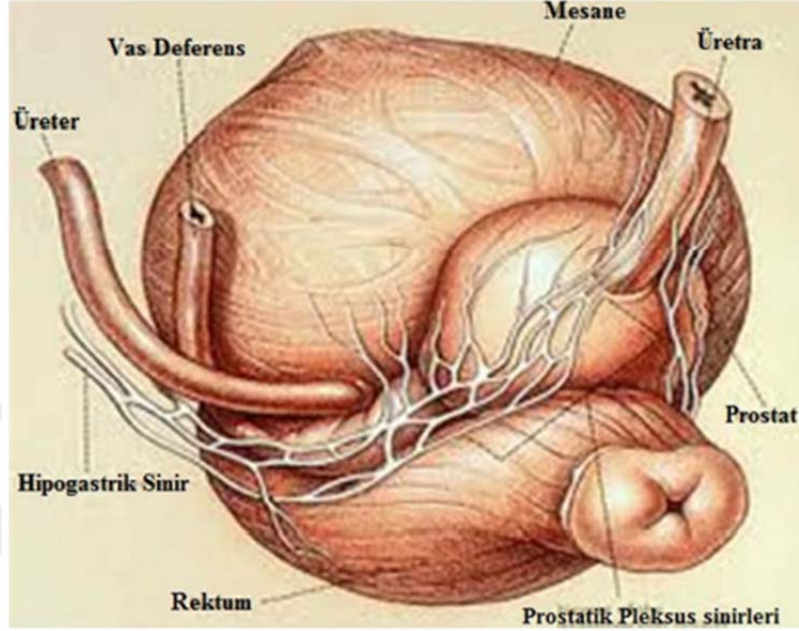
Prostatı drene eden venler, prostat kapsülünün hemen üzerinde birleşerek prostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bu venöz pleksus, derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak venlere drene olur. Prostatik venöz pleksus, süperiorda vezikal venöz pleksus posteriorda ise internal vertebral venöz pleksus ile devamlılık gösterir.¹⁶ Prostatın venleri şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. Prostatın venleri

Prostatın innervasyonu inferior hipogastrik pleksus vasıtası ile olur. Parasempatik lifler pelvik splanknik sinirlerden (S2-S4 seviyesinden) köken alırlar.

Prostatın musküler stromasına dağılırlar ve mesane kasları ile devam ederler. Sempatik sinirler tümüyle sekretuvarlardır.^{16,17} Prostatın sinirleri şekil 3’de gösterilmektedir.



Şekil 3. Prostatın innervasyonu

2.2 Prostat Kanseri

2.2.1 Epidemiyoloji ve İnsidans

Prostat kanseri ülkemizde erkeklerde görülen kanserler arasında 1999 verilerine göre % 5,2’lik oranla 1.sırada,¹⁸ kadın ve erkeklerde tüm kanserler içinde 2004 tarihli Gülhane askeri Tıp Akademisi poliklinik verilerine göre % 3,2’lik oranla 8. sırada,¹⁹ 2007 tarihli Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi kayıtlarına göre ise % 6,1’lik oranla 6.sırada²⁰ yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı verilerine göre ise 2004-2006 yılları arasında erkeklerde en sık görülen kanserler arasında % 10,9’luk oranla 2. sırada yer almaktadır.²¹ Gelişmiş ülkelerde ve Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık görülen kanser tipidir. ABD’de 2007 yılında 218.890 kişinin prostat kanseri tanısı alacağı ve bu vakaların yaklaşık 27.050 sinin öleceği tahmin edilmektedir.²²

Prostat kanserinin gelişme riski 50 yaşından sonra artmaya başlar. Erkek kardeşinde ya da babasında prostat kanser öyküsü olanlarda ise risk 40 yaşından sonra artmaya başlar. Prostat kanseri riski yaşın ilerlemesi ile doğru orantılı olarak artış

gösterir ve ortalama tanı konma yaşı 60 yaş civarındadır. Prostat kanserinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Bazı faktörler risk artışından sorumlu tutulmaktadır.²³

Dünyada prostat kanseri insidansı en yüksek Amerikalı zencilerde görülür. Bu insanlarda yaşam boyu prostat kanseri gelişme oranı % 9,8 civarındadır. Amerikalı beyaz erkeklerde bu oran hafifçe düşük olup % 8'dir. Çin ve Japonya'da prostat kanseri insidansı dünya geneline göre en düşük orandadır. Amerika'ya göç eden Japonlarda prostat kanser insidansı Japonya'da yaşayanlara göre daha yüksek olmakla birlikte Amerikalılara göre % 50 daha düşüktür. Etnik kökene göre ortaya çıkan prostat kanser insidansındaki farkın nedeni açıklanamamıştır. Ancak beslenme, hormonal durum ve genetik faktörler etnik kökenden kaynaklanan farkı açıklayabilir.²⁴ Gelişmiş ülkelerde erkeklerde görülen kanserlerin yaklaşık % 15'ini oluştururken, gelişmemiş ülkelerde bu oran % 4'tür.²⁵

Prostat kanseri insidansı 22/100.000 oranıyla en yüksek İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Asya'da bu oran 5/100.000'dir. Bu coğrafik farklılığın güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruz kalma ile ters bir korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Ancak bazı Afrika ülkelerinde yüksek prostat kanseri insidansının bildirilmesi bu hipotezi desteklememektedir.²⁶

2.2.2 Etiyoloji

Prostat kanseri başlangıcının ve progresyonunun kesin nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Birçok kanıt hem çevresel hem de genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir.

Prostat kanseri risk faktörleri arasında diyet ve içeriği giderek önem kazanmaktadır. Son çalışmalar göstermiştir ki diyetle birlikte likopen, vitamin D, vitamin E, hint safranı, fito östrojenler, resveratrol, uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinden ve selenyumdan zengin besin maddelerinin, fruktoz içeren meyvelerin tüketimi, et, hayvansal yağlar ve kalsiyumdan zengin yiyeceklerin düşük oranda tüketimi prostat kanseri insidansını veya progresyonunu azaltmaktadır.²⁷

Obezite ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalardan bazıları obezitenin prostat kanseri riskini arttırdığını,²⁸ bazıları ise azalttığını ortaya koymuştur.²⁹ Obez hastalar diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve aterosklerozis gibi ek hastalıkları nedeniyle daha sık sağlık

kuruluşlarında izlem altında olduklarından daha genç yaşta prostat kanseri tanısı almaktadırlar. Bu yüzden bu hastalar tanı anında, düşük PSA düzeylerine ve erken evre hastalığa sahip olmaktadır.³⁰ Ayrıca literatürde, prostat kanserli obez hastalarda radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks riskinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.³¹

Diyabet ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmış ve prostat kanseri riskinin diyabet tanısından birkaç yıl sonra arttığı, uzun süredir diyabet olanlarda ise prostat kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir.³² Literatürde bu sonucun nedenlerini ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Diyabette, insülin rezistansının sonucu olarak hastalığın ilk evrelerinde insülin düzeyi yükselmekte ve diyabetin ilerlemesiyle ortaya çıkan pankreastaki beta hücrelerinin hasarı sonrasında insülin düzeyi normalin altına düşmektedir. İnsülinin prostat kanseri hücre kültürlerine etkisini araştıran invitro çalışmalarda, insülinin bu hücre kültürlerinin çoğalmasında pozitif yönde etkilediği ortaya çıkarılmıştır.³³ Ayrıca artmış serum insülin düzeyinin prostat kanseri riskini ve prostat kanseri rekürrens riskini arttırdığı da gösterilmiştir.³⁴

Birinci dereceden yakınlarından birinde prostat kanseri öyküsü olanlarda risk 2 kat, ikiden fazla prostat kanseri öyküsü olanlarda ise risk 9 kat artış göstermektedir.³⁵ Yemeklerle alınan yağ oranının prostat kanseri riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür.³⁶ Prostat kanserinden korunmaya yönelik kemopreventif etkili ajanların saptanması için çalışmalar sürmektedir. Finasterid ile yapılan prostat kanserini önleme çalışmasında % 24,8'lik bir risk azalması bildirilmiştir.³⁷ Ancak, finasterid kullanan deneklerde yüksek dereceli prostat kanserinin görülme oranının plaseboya göre fazla olması finasteridin bir kemopreventif ajan olarak kabul görmemesine neden olmuştur. Bununla birlikte finasterid kullanan hastaların devam eden takiplerinde yüksek dereceli prostat kanserinin bu erkeklerde daha yüksek bir oranda görüldüğüne dair bir bulguya rastlanmamıştır. Preklinik verilerde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) prostat kanserinin oluşumunu engelleyebileceğine dair gözlemler nedeniyle yapılan bir çalışmada beş yıl boyunca ayda 30 tablet ve üzerinde NSAİİ kullananlarda prostat kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.³⁸

2.2.3 Patoloji

Prostat kanserlerinin % 95'den fazlası adenokarsinomdur. % 4,5'i değişici hücre karsinomları ve kalanı nöroendokrin 'küçük hücreli' karsinomlar ve sarkomlardır.³⁹ Histopatolojik derecelendirme prostat kanserinde önemli bir prognostik bulgudur. Pek çok derecelendirme sistemi arasında en yaygın kullanılan Gleason derecelendirmesidir.⁴⁰ Mikroskop altında küçük büyütmede tanınan glandüler paterne dayanan bir sistemdir, sitolojik özellikler göz ardı edilir. Bu paternler 1 en iyi, 5 en kötü olacak şekilde sınıflandırılır. Gleason patern 1: nadir ve tanınması g  t r. Uniform şekil, boyut ve dağılımdaki asinusların oluşturduğu iyi sınırlı nodüllerdir. Patern 2, patern 1'e çok benzer; asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir. Patern 3 en sık görülen paterndir, özelliği asinusların birbirlerinden farklı şekil ve boyutlarda oluşu ve mesafelerle ayrılmasıdır. Patern 4' n tipik özelliği bezlerin füzyonudur. Patern 5'de ise glandüler yapı oluşurmeyen solid hücre tabakaları vardır. En sık birinci ve ikinci yapısal paternler belirlenir ve bu iki sayının toplamı ile Gleason skoru hesaplanır. Gleason skoru 2 ve 10 arası bir değer olur. ş yleki; 2–4 arası iyi diferansiye, 5–7 arası orta diferansiye ve 8–10 arası kötü diferansiye postat kanseri olarak sınıflanır. Gleason skoru bağımsız prognostik değere sahip bir parametredir.⁴¹ Bu sınıflandırmaya bazı değişiklikler yapılmıştır;  rneğin International Society of Urological Pathology (ISUP) tarafından 2005'te güncellenmiştir. O kongrede önerilen bazı değişiklikler:

1. TRUS-Bx patolojisinde Gleason skor 2-4' n kullanılmaması
2. Kötü differansiye olmuş paternler 3 yerine Gleason patern 4 olarak rapor edilmeli
3. Bütün kribriform paternler patern 4 olarak rapor edilmeli
4. Tersiyer paternin TRUS-Bx'de kullanılması kabul görmüşken, radikal prostatektomi spesimeninde kullanılması hala tartışmalıdır. Bu modifiye sınıflandırma sistemi Epstein tarafından revize edilmiştir ve online yayınlanmıştır.⁴²

Prostatik duktuslardan kaynaklanan prostat duktal adenokarsinomları tüm prostat kanserlerinin % 0,4–0,8'ini oluşturur. Agresif tümörlerdir ve Gleason skoru 4+4

gibi değerlendirilmelidirler.⁴³ Prostat skuamöz karsinomları % 0,6 oranda izlenir. Bu tümörler PSA negatiftir ve kötü prognozludur. Prostat küçük hücreli karsinomları da çok nadir görülmekte olup diğerleri gibi agresif ve kötü prognozludur.

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) prostat adenokarsinomu gelişiminde öncül bir lezyondur. Ayrıca PIN ve prostat adenokarsinomu ortak genetik değişiklikler içermektedir. Mikroskopik olarak hiperkromazi, hücresel pleomorfizm ve nükleol belirginliği söz konusudur. Tanımlandığı dönemden beri 3 grupta sınıflanan PIN (PIN1, PIN2, PIN3) günümüzde düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Eski sınıflamadaki PIN1 şu an düşük dereceli, PIN2 ve PIN3 ise yüksek dereceli olarak değerlendirilmektedir. Prostat adenokanserlerinin % 80-100'ünde PIN odakları mevcuttur.⁴⁴ Ayrıca PIN tıpkı prostat kanseri gibi bezin periferik bölgesinde daha fazla görülmektedir.⁴⁵ Yüksek dereceli PIN sonrası yapılan biyopsilerde prostat kanseri saptanma insidansı yüksektir.⁴⁶ Zaman aralığı konusunda net bir fikir olmasada PIN sonrası rebiyopsi yapılması önerilmektedir.^{47,48} Tüm bu verilere rağmen PIN'in klinik önemi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Mai ve arkadaşlarının yeni bir çalışmasında prostat biyopsisinde bir lobda tümör olup radikal prostatektomi yapılan hastaların biyopside tutulum olmayan karşı lobu patolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta yüksek dereceli PIN'in istatistiksel olarak anlamlı biçimde prostat kanserini öngörmediği bulunmuştur.⁴⁹ Bir diğer çalışmada ise yüksek dereceli PIN olarak rapor edilen biyopsilerden sonra kanser riski % 21,5, Benin prostat hiperplazisi (BPH) olarak rapor edilen biyopsilerden sonra ise kanser riskinin % 23 olduğu bulunmuştur.⁵⁰

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) prostat iğne biyopsilerinde rapor edilen bir ifadedir. Yaygın olan fikre karşın aslında prekanseröz bir lezyon değildir. ASAP kendi başına biyolojik bir lezyon değil, yerine göre bir karsinom odağını, kanser ile karışabilecek benign bir lezyonu, PIN odağını ya da yakın kümelenmiş prostat bezlerini temsil edebilen tanımsal bir ifadedir. Literatürde prostat iğne biyopsilerinde ASAP oranı % 1,5-10 arasında değişmektedir. 15,753 hastalık bir çalışmada ASAP oranı % 7 olarak bulunmuştur.⁵¹

2.2.4 Klinik Bulgular

PSA'nın yaygın kullanılmadığı 1987 öncesi dönemlerde prostat kanseri daha çok metastatik evrelerde teşhis edilirken, günümüzde daha çok lokalize evrede yakalanmaktadır. Prostat kanseri hastalarının hem erken hem de geç evrede asemptomatik olabilecekleri unutulmamalıdır. Prostat bezinde meydana gelen büyüme, işeme disfonksiyonu semptomlarına yol açabilir. Bu semptomlar dizüri, sıkışma, nokturi, idrar sıklığında artma, idrar yapmada zorluk, üriner retansiyon gibi geniş bir yelpazede olabilir. Bu semptomların mesane boynunun fonksiyonel ya da mekanik olarak obstrükte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.⁵² Ancak hiçbirisi prostat kanserine özgül değildir. Brawn ve arkadaşları prostat kanserli hastalarda obstrüksiyon varlığının sağkalım üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir.⁵³ Ayrıca, karsinom tipik olarak periferik lokalizasyondaki (% 75-80) multifokal lezyonlardan geliştiğinden, hastaların % 15-20'inde gelişen periüretral tranzisyonel zondaki malignansilerin dışında, küçük tümörlerden kaynaklanan mesane çıkımı obstrüksiyonu sık görülen bir durum değildir.^{54,55} Hematüri hastaların % 15'inden azında görülen bir bulgudur.⁵⁶ Prostatik üretranın ve trigonun lokal invazyonu sonucu gelişir. Hematospermi de nadir bir bulgu olup hastalığın lokal progresyonu ve ejakülatör kanalların invazyonu ile bağlantılıdır. Rektal tutulum, genelde prostat kanserinin geç lokal ileri invazyonundan kaynaklanır ve ileri metastatik hastalığın habercisidir. Rektal tutulum genelde denonvillier fasyası tarafından engellenir. Ancak, rektal tutulum olduğunda bulgular rektosigmoid kanserin bulgularıyla benzerlik gösterir.⁵⁷⁻⁵⁹ Konstipasyon, abdominal ağrı, rektal kanama ve aralıklı diyare izlenebilir. Priapizm kavernöz cisimlerin tümöral tutulumundan kaynaklanır. Bu tutulum ilerlediğinde penil endurasyon, ödem ve şişlik izlenebilir. Tümörün sefalik yönde ilerlemesi ve trigona invazyonu sonucu üreteral obstrüksiyon gelişerek anüri, oligüri, ödem, renal yetmezlik, üremi ve pulmoner ödem ile sonuçlanır.⁶⁰

İleri evre hastalıkta sistemik bulgular izlenir. Öncelikle bölgesel lenf nodlarına ve kemiklere metastaz görülür.⁶¹ En sık kemik metastazı vertebralar (% 74 en sık lomber ve torasik bölge), kaburgalar (% 70), pelvis (% 60), femur (% 44) ve omuz (% 41) bölgelerinde izlenir.⁶² Metastazların % 80'i osteoblastik, % 4'ü osteoklastik, % 16'sı ise miks tiptedir.⁶³ Vertebra korpusu büyük tümör kitlesi ile tutulup epidural alana invazyon yaptığında kord kompresyonu görülebilir. Akut spinal kord kompresyonu

 rolojik bir acildir. Lenf nodlarına metastaz genellikle klinik olarak sessiz seyreder. Fakat ilerlemiş vakalarda pelvik lenf d   mlerinin tutulumu ve iliak venlere bası neticesinde alt ekstremit   edemi görülebilir. Metastatik hastalığın daha nadir görülen diğ  r bulguları arasında kanser hücrelerinin peri  reteral lenfatikler boyunca yayılarak malign retroperitoneal fibrozise yol a  ması, ektopik hormon   retiminden dolayı paraneoplastik sendromlar ve yaygın intravasküler koagulasyon yer alır. Visseral metastazı sıklıkla akciğ  r, karaciğ  r ve adrenal bezlerde izlenir. İleri evrelerde paraneoplastik sendromlar, hematolojik komplikasyonlar (anemi, dissemine intravasküler koagulasyon) nadiren de olsa görülebilir. Metastaz nedeniyle geliş  n bir semptom kötü prognoz göstergesidir.⁶¹

2.2.5 Tanı

Prostat kanserinde kullanılan en önemli tanı yöntemleri, parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve PSA düzeyi ve PSA türevleridir. Histopatoloji ile kesin tanı prostat biyopsisi ile konabilir.

2.2.5.1 Parmakla Rektal Muayene

PRM, prostat kanseri tanısı ve evrelendirimesi için kesin yapılması gereken bir değ  rlelendirmedir. Prostat kanseri tanısında ilk başvuru ve en temel tanı yöntemidir. End  rasyon, nodüller, yüzey düzensizliğı, prostatın normal şeklinde bozulma ve asimetri PRM'de prostat kanseri ile ilgili değ  şikliklerdir. Ayırıcı tanıda BPH, prostatit, geçirilmiş prostat cerrahisi, biyopsiye ikincil değışiklikler, prostat taşları, tüberküloz akılda tutulmalıdır.

 oğ   prostat kanseri prostatın periferik zonunda yerleşir ve hacmi yaklaşık 0,2 ml veya daha büyük olduğ  nda PRM ile tespit edilebilir.⁶⁴ Bütün hastaların yaklaşık % 18'inde PSA seviyesine bakılmaksızın yalnızca PRM ile şüphelenilerek prostat kanseri tanısı konur. PSA seviyesi 2 ng/ml ye kadar olup şüpheli bir PRM bulgusu olan hastalarda pozitif prediktif değ  ri % 5-30 arasındadır.⁶⁵ şüpheli PRM bulgusu prostat biyopsisi için güçlü bir endikasyondur.^{66,67} Bir çok çalışmada, PRM'de kuşkulu nodüllerin % 39-50'sinin biyopsi sonucunda malign olduğı ortaya konmuştur.^{68,69} Yaklaşık 4900 hastayı içeren 15 serinin meta-analizi sonucu PRM'nin pozitif prediktif değ  ri % 39 olarak bulunmuştur.⁶⁹

2.2.5.2 Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat kanseri için ilk tanımlanan tümör belirleyicisi olan asit fosfataz Gutman tarafından 1938’de tariflenmiştir. Ancak serum asit fosfatazı kemik, karaciğer, böbrek ve eritrositlerden de kaynaklanmakta ve birçok hastalıkta anormal değerlere yükselmektedir.

Hara ve ark. 1971’de seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein tanımlamışlardır.⁷⁰ Wang ve ark. 1979’da PSA’nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir.⁷¹ Papsidero ve ark. 1980’de prostat kanserli hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir.⁷² Bu aşamadan sonra PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemde çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.5.2.1. Prostat Spesifik Antijen’in Biyokimyasal ve Genetik Özellikleri

PSA, 237 aminoasit ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kitlesi 33,000 Dalton olan, semenin likefaksiyonundan sorumlu tek zincirli bir glikoproteindir. PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerine yerleşmiştir. PSA, kimotripsin ile benzer proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır.

Gen yerleşimi, aminosit bileşimi ve fonksiyonu temel alındığında insan kallikrein ailesini bir üyesi olarak tanımlanmaktadır.^{73,74} PSA geni human glandüler kallikrein-3 geni olarak isimlendirilmiştir. PSA geni andojenle ilişkili bir gendir. Sistemik steroid hormonların androjen reseptörlerine bağlanması ile transkripsiyonu artar.

2.2.5.2.2. Prostat Spesifik Antijen Sentezi ve Metabolizması

PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilir. Egzositoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçer. Semendeki konsantrasyonu 0,5-2,0 g/l’dir.⁷⁵ PSA luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. Semendeki konsantrasyonu serumdaki konsantrasyonun (0.1-4 ng/ml) yaklaşık bir milyon katıdır. Prostat dokusu dışında PSA üretimi düşük konsantrasyonlarda paraüretal ve perianal bezlerde yapılmaktadır. PSA ayrıca apokrin

ter bezleri, normal meme dokusu ve anne sütünde bulunmaktadır. Adrenal neoplazmlar (nöroblastoma), renal hücrel karsinom ve meme kanseri gibi malign dokularda da düşük konsantrasyonda PSA sentezlenebilmektedir.⁷⁶⁻⁸⁰

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur.

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

ACT-PSA laboratuvar testleri ile saptanabilirken A2M-PSA konvansiyonel PSA immunoassayler ile saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri varlığında immunoblotting ile belirlenebilir.⁸¹⁻⁸³ ACT-PSA, serumda predominant immunoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın % 70-85 kadarı ACT- PSA'dan kaynaklanır. Serbest PSA (sPSA) immunoreaktif PSA'nın % 5-30 düzeyindeki bölümünü sağlar ve bunun enzimatik olarak inaktif olduğuna inanılır.⁸⁴ Ticari PSA testleri antikör bağlamadaki farklılıkları nedeniyle total PSA, ACT-PSA ve sPSA düzeylerini ölçebilmektedir. PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Primer olarak karaciğerde metabolize edildiği öne sürülse de ileri dönem karaciğer hastalığında PSA düzeylerinde artış veya bu proteinin metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır.⁸⁵ PSA'nın yarı ömrünü etkileyen bir hastalık da bilinmemektedir. Serbest ve bağlı formlarının toplamının yarı ömrü ortalama 2,6 gündür.⁸⁶ sPSA göreceli olarak daha düşük moleküler ağırlığına sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir. sPSA'nın yarı ömrü ise 1,5 saattir.⁸⁷

2.2.5.2.3. Prostat Spesifik Antijen Fonksiyonu

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelinin proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmaktır ve bundan dolayı fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir.^{88,89} Bunun dışında, PSA'nın insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (insülin like growth factor binding protein-3)'e bağlanarak biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1)'i serbest bırakabileceği,⁹⁰ transforming büyüme faktörünü (TGF- β) aktive edebileceği⁹¹ ve paratiroid hormon ilişkili proteinin biyoaktivitesini regüle ettiği de

gösterilmiştir.⁹² Ayrıca PSA'nın fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotelial büyüme faktör ile indüklenen endotelial hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlayarak antianjiogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır.⁹³

2.2.5.2.4. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Prostatik lümen en yoğun konsantrasyonda PSA içerir ancak bunun dolaşıma geçmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran, kapiller endotelial hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken PSA seviyesinde artışa neden olur. PSA'nın prostat doku içine difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozulması sonucu serum PSA seviyelerinde yükselme görülür.

PSA yüksekliğinin major nedenleri BPH, prostat kanseri (PCa), prostat inflamasyonu ya da enfeksiyonu ve prostat veya perine bölgesine travmadır.⁹⁴ PSA'nın gram cinsinden dokuya oranı malign olaylarda daha yüksek olmasına rağmen hala PSA yüksekliğinin en sık sebebi BPH'dır.

Özellikle BPH'ya yönelik uzun süreli tıbbi tedavilerin PSA düzeylerine etkileri her zaman merak konusu olmuştur. Günümüzde, alfa-1 adrenerjik blokörlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir.

BPH tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç olan finasterid (5 α redüktaz inhibitörü) ise 6 aylık tedavi sonrasında PSA düzeylerini ortalama % 50 oranında düşürmektedir.⁹⁵ Bu nedenle finasterid tedavisi alanlarda gerçek PSA değerinin belirlenmesi için ölçülen serum değerinin 2 ile çarpılması ile elde edilebileceği öne sürülmüştür.⁹⁶

Pratik olarak sistoskopi, prostat biyopsisi, TUR-P, zorlu bir rektal muayene gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülür. Bir çalışmada, biyopsi sonrası PSA'da ortalama 7,9 ng/ml, TUR-P sonrası 5,9 ng/ml artış olduğu bildirilmiştir. Biyopsi sonrası PSA'nın ortalama normale dönüş süresi 15-17 gün, TUR-P sonrası 17 gündür. Rijit ve fleksibl sistoskopi sonrası PSA'daki değişiklik 0,1-0,5 ng/ml'dir. Önemli bir nokta da sPSA kompleks formlara göre serumdan daha hızlı temizlenmektedir. Bu yüzden sPSA oranı prostat manipülasyonları sonrası daha belirgin artmaktadır. Rektal muayenede PSA seviyelerinde küçük bir miktar artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur. Ejakulasyon serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış toplam, serbest ve yüzde PSA düzeylerinde görülür. Ejakulasyon sonrası PSA yüksekliği 48-72 saat sürebilir.⁹⁷ sPSA düzeyi ejakulasyondan 6 saat sonra normal

seviyeye inebilir. Birçok ürolog tarafından PSA ölçüm öncesi bu ilişki sorgulanmamaktaysa da beklenmedik yüksek serum PSA düzeyler ile karşılaşıldığında yakın zamanda ejakulasyon hikayesi araştırılmalıdır.

Çeşitli nedenlerle PSA'nın yükselmesini ve bu yüksek değerlerde kalış süresini tablo 1'de özetlenmiştir.⁹⁸

Tablo 1. PSA seviyesini etkileyen bazı faktörler

Etken	PSA Yüksekliği	Süre
Akut Bakteriyel Prostatit	5-7 kat	6 hafta
Akut Üriner Retansiyon	5-7 kat	6 hafta
Egzersiz/bisiklet-at binme	0-3 kat	1 hafta
Prostat Biyopsisi	Çok Değişken	6 hafta
Prostat Masajı	Değişken	6 hafta
Ejakulasyon	Değişken	3 gün
TURP	Değişken	6 hafta

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleşmişse de PSA gerçekte kansere değil organa spesifik bir belirleyicidir ve hiperplazik, neoplazik ve non- kanseröz prostat epitel hücreleri tarafından üretilmektedir.⁹⁹

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

2.2.5.2.5. PSA'nın Klinikte Kullanımı

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

kanserli hastalardır. Serum PSA düzeyi ölçümleri sonrasında prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c kavramı gündeme geldi. Son 10 yıl içerisinde en sık görülen prostat kanseri evresi, serum PSA değeri yüksekliği dışında kanser tanısı koyduracak herhangi bir bulgusu olmayan T1c tümörlerdir. T1c tümör tanısındaki artış sonrasında RP'de organa sınırlı hastalık insidansı çoğalsa da, bu evre tümörlerin sadece % 60 kadarı patolojik olarak organa sınırlıdır.¹⁰⁰

PSA testinin kolay ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir.¹⁰¹ Ayrıca, ailede PCa öyküsü bulunanlar veya siyah ırkta yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması akılcıdır.

Serum PSA değerinin yüksek olması kanser açısından tek başına PRM veya TRUS ile tespit edilen bir lezyondan daha değerlidir. Kanser riski serum PSA değerinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Düzey ne kadar artarsa kanser ihtimali de o ölçüde artmaktadır.¹⁰² PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla % 42,1 ve % 31,4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer % 60 düzeyine yükselmektedir.¹⁰³ Her ne kadar kanser için serum PSA değerleri en yüksek pozitif prediktif değeri olan test olsa da PSA'nın parmakla rektal muayene yapılmadan kullanılmasının sakıncalı olacağı bildirilmektedir. Çünkü kanserlerin % 20'sinde serum PSA değerleri 4 ng/ml değerinin altında olmaktadır.¹⁰⁴ Diğer bir deyimle, PSA değeri <4 ng/ml olan her 5 erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan olguların prostat biyopsilerinin sadece % 25 oranında pozitif olması ise prostatta kanser varlığını gösteren PSA değerinin ne olması gerektiği sorusunu daha da içinden çıkılamaz bir noktaya getirmektedir.

Bundan dolayı, PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), sPSA ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Radikal prostatektomi (RP) sonrası hastaların takibinde PSA önemli bir yer tutar. Normal şartlar altında RP sonrasında PSA'nın 1 ay içerisinde ölçülemeyecek seviyeye düşmesi gerekmektedir. RP'den sonra yüksek kalan PSA, görüntülenemeyen metastazı veya rezidü doku olduğunu gösterir. Cerrahi sonrası önce düşen, sonra tekrar yükselen PSA, lokal nüks, progresyon veya mevcut bir metastatik odağın ilerlemesi ile ilgili olabilir.^{105,106}

Genel bir yaklaşım olarak RP sonrasında PSA kontrolleri 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 2-5 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonraki yıllarda yılda birer kez yapılması önerilmektedir.¹⁰⁷

Radyoterapi (RT)'den sonra PSA'nın nüksü öngörü değeri daha azdır. Eksternal RT veya brakiterapi uygulanan hastalarda PSA hiç bir zaman saptanamaz düzeye kadar gerilemeyeceği için, ölçülebilir serum PSA değerleri, uygulanan tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. Ancak, tedavi sonrası PSA değeri (nadir PSA), ne kadar düşük düzeye inerse, tedavinin o ölçüde etkin olduğu anlamına gelmektedir. RT sonrasında benign ve malign glandlar PSA üretebileceğinden, mevcut PSA seviyesi rezidüel malign ve/veya benign glandüler doku kaynaklı olabilir.^{108,109} RP aksine, primer RT sonrası PSA daha yavaş düşer ve ölçülen en düşük değer nadir PSA olarak tanımlanır. Nadir PSA'ya ulaşması için geçen süre ise ortalama 18 ay (12-42 ay) olarak bulunmuştur.

RT'den sonra biyokimyasal nüks tanısı konusunda literatürde birbirinden çok farklı bilgiler mevcuttur. Bu yüzden ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) bu konuda bir birliktelik sağlamak amacıyla bir komite oluşturmuş ve birtakım kararlar alınmıştır. Buna göre primer RT'den sonra nadir değere düşen PSA'nın ardışık ölçülen üç değerinin yüksek çıkması, biyokimyasal nüks olarak kabul edilmiştir. PSA ölçümlerinin ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonraki yıllarda 6 ayda bir yapılması önerilmiştir.

2.2.5.2.6. Yaşa ve Irka Özgü PSA

BPH'lı erkeklerde PSA'nın ortalama yıllık artışı 0,1-0,5 ng/ml olup bu da ortalama prostat büyümesinde yılda 1,8 ml'ye karşılık gelir.¹¹⁰ PCa şüphesi olmayan BPH'lı erkeklerde yapılan yakın tarihli bir çalışmada prostat hacmi ve serum PSA için yaşa bağlı log-lineer ilişki tanımlanmıştır. Oesterling ve arkadaşları da genç yaştaki hastalarda PCa tespit spesifitesini arttırmak için ve yaşlı erkeklerde önemsiz kanserlerin tespitinden kaçınarak spesifitesini güçlendirmek amacı ile yaşa özgü serum PSA referans aralıklarını önermişlerdir¹¹¹⁻¹¹³ (Tablo 2).

Tablo 2. Yaşa özgü PSA değerleri

	YAŞ	40-49	50-59	60-69	70-79
PSA	Beyaz Irk	2,5	3,0	4,0	5,5
Referans	Asyalı	2,0	3,0	4,0	5,0
Değerleri	Siyah Irk	2,0	4,0	4,5	5,5

Yaşa ayarlanmış PSA'ların klinik önemini değerlendiren birçok çalışma birbirleri ile çelişen sonuçlar vermiştir. Taranan popülasyonlar da yaşla ilgili PSA kullanıldığında kanser tespit oranları 60 yaşından küçük erkeklerde % 8'den % 18'e çıkmıştır, fakat standart PSA değerlerine göre yapılan biyopsi sayısında da % 45 artış olduğu görülmüştür. 60 yaşından büyük erkeklerde 4 ng/ml'lik referans değer kullanıldığında biopsi sayısı % 21-22 azalmaktadır, ancak % 12-22 oranında kanser tespit edilmeden kalmaktadır.¹¹⁴

Partin ve arkadaşları 50-59 yaş arasındaki erkeklerde yaşa özgü PSA değerleri kullanımını önermektedir. Zira tespit edilen ilave kanserlerin % 81'i yaşlılardakinin % 76'sına göre daha anlamlı patolojik parametreleri vardır. Bunlara ilaveten yaşlı erkeklerde gözden kaçan T1c kanserlerinin % 95'i histolojik olarak uygun olup bunlar muhtemelen klinik olarak önemli değildir.¹¹⁵ Borer ve arkadaşları bunun tam aksine yaşa uyarlanmış PSA parametreleri kullanarak yaptıkları taramalarda yaşlı hastaların % 60'ında uygun olmayan patolojiler bulmuşlardır.¹¹⁶

2.2.5.2.7. PSA Velositesi

Yıllık PSA artışını gösteren velosite prostat kanser izleminde seri PSA ölçümlerinin diagnostik doğruluğunu arttırmak için kullanılmıştır. İlk tanımlandığı yıllarda yılda 0,75 ng/ml'yi aşan PSA velositeleri % 72 sensitivite ve spesifite ile yüksek risk prostat kanseri ile uyumlu bulunmuştur.¹¹⁷ Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir.¹¹⁸

PSA velositesinin limitli kullanımı PSA'nın kanser spesifik olmadığı ve günden güne anlamlı derecede değişiklik gösterdiği gerçeğine bağlanabilir. Ayrıca kısa süreli artış epizotları (örneğin geçici inflamatuvar reaksiyonlardan dolayı) serum PSA seviyelerinin yaşla olan tedrici doğal yükselmeleri ile karışabilir.¹¹⁹ Eastham ve

arkadaşları 4 yıllık periyotta tek bir anormal PSA değeri olan erkeklerin çoğunda PSA'nın normal seviyelere indiğini bildirmişlerdir.¹²⁰ Bu da bize bireydeki PSA fluktasyonlarının yanlış pozitif yoruma neden olabileceğini göstermektedir. Farklı PSA ölçümleri ile ölçülen farklı PSA sonuçları da PSA velositesi değerlerini yanıltabilmektedir.¹²⁰

Son yapılan çalışmalarda tümör stage'i, grade'i ve RP sonrası rekürrens zamanını tahmin etmek için tedavi öncesi yıllık PSA velositesi konsepti öne sürülmüştür.

D'Amico ve arkadaşları şaşırtıcı bir şekilde 2 ng/ml'den fazla yıllık PSA velositesi olan erkeklerde, olmayanlara göre PSA relapsı ve kanserden ölüm için geçen sürenin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir.¹²¹ Bu bulgu şunu düşündürmektedir; kanserli hastaları olmayanlardan ayırmada yeterli bilgi vermeyen kısa süredeki PSA artışları vardır ve muhtemelen bu artışlar olumlu tedavi sonuçları olan tümörlere göre daha kötü prognozu olan vakalarda daha belirgindir. Bu nedenle teşhis öncesi yıllık PSA velositesi değerlendirilmesi lokal terapiden muhtemelen fayda görmeyecek adayların tespitinde umut veren bir yaklaşım olabilir.

2.2.5.2.8. PSA Dansitesi

PSA dansitesi transrektal USG ile değerlendirilen prostat volümü ile serum PSA'nın oranı olarak tanımlanmaktadır. Normal prostat epitelyumu, serum PSA seviyesine 0.1 ng/ml'lik bir katkıda bulunur. BPH dokusunun katkısı 0,3 ng/ml, kanserinki ise 3,5 ng/ml olarak tahmin edilmektedir.¹²² İki önemli konu PSA dansitesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunlar prostat volümü ölçümündeki farklılık ve bireyler arasında stroma epitelyum oranının farklılıklar göstermesidir. PSA'yı sadece prostatik epitelin ürettiği olması ve TRUS ile stroma miktarının tahmin edilemiyor olması PSA dansitesinin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebeple PSA dansitesi kullanımı ile ilgili yapılan bildiriler uyumlu değildir.

İlk negatif prostat biyopsisi sonrası devam eden yüksek PSA değeri olan erkeklerde kanser tahmininde diğer PSA ile ilişkili faktörlerle, PSA yoğunluğu karşılaştırılması yapılmıştır. Catolana ve arkadaşları PSA dansitesi 0,1'e modifiye edildiğinde biyopsi tekrarını % 31 oranında azaltarak % 90 sensitiviteye ulaşmışlardır. Bununla birlikte bu tahmin edici performansa serbest ile total PSA oranıyla da

ulaşılabilmektedir.¹²³

Djavan ve arkadaşları geleneksel PSA dansitesinin bir modifikasyonu olarak transizyonel zon PSA dansitesi konseptini açıklamışlardır. Bu konsept transizyonel zon volümüne göre serum PSA seviyelerini düzeltir. Nodüler hiperplazi ile ilişkili BPH'larda transizyonel zon, periferel veya santral zona göre gram başına 10-100 kat fazla PSA üretmektedir. 44-77 yaşları arasında değişen prostat kanseri yönünden riskli PSA 4- 10 arasında olan birden fazla kez biyopsi yapılan 820 hastalık büyük bir prospektif çalışmada 0,26 ng/ml'lik PSA transizyonel zon dansitesi eşik değerinin kanser tahmininde konvansiyonel volüm ayarlı PSA'ya göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Ancak, bu bilgiye rağmen en iyi performans serbest/total PSA % 30 eşik oranı (% sPSA) ile alınmaktadır.^{124,125}

Total veya transizyonel zon prostat volümüne uyarlanmış serum PSA seviyeleri tek başına serum PSA değerlerine göre daha spesifik olduğu ispat edilmiştir. Kısaca, 0,09'dan daha düşük referans değerleri sensitivite ve spesifitesi maksimize ediyor gibi görülmekle birlikte, PSA dansitesini tespit etmek, uygun cihaz ve tecrübe istemektedir. Benzer etkinlikte olan serbest/total PSA oranı kullanılması PSA dansitesi kullanımını yaygın hale getirmemiştir.^{124,125}

2.2.5.2.9. Serbest PSA

Serumda PSA'nın % 5 kadarı serbest olarak bulunur ve sPSA düzeyi prostat kanserli hastalarda azalmaktadır. sPSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu olgularda kanser saptama duyarlılığını arttırmak, total PSA'nın yükseldiği (4-10 ng/ml) durumlarda ise özgüllüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Lilja ve arkadaşları ilk kez serbest nonkompleks PSA formu için spesifik bir immunoassay tanımlamıştır.⁸¹ Bundan sonra Bjork da kanserli erkeklerde serbest/total PSA oranının düşük olduğunu rapor etmiştir.¹²⁶ Günümüzde en azından 3 tane sPSA ölçümü yapan immunoassay metodu vardır. Hem serbest hem total PSA'nın simultane immün tespiti ile hesap edilen oranlar ($\% \text{sPSA} = 100 \times \text{sPSA} / \text{PSA}$) PCa tespitinde tek başına PSA veya derivasyonlarının kullanımından daha iyi sonuçlar vermektedir.

Total PSA 4 ng/ml seviyesinde iken PRM normal olan hastalarda PCa riski ortalama % 15-20 arasındır. Bu bulguları destekleyen kontrollü iyi planlanmış çalışmalar

vardır. Normal PRM bulguları olan toplam 773 hastada yapılan geniş bir çalışmada her bir hastaya serbest ve total PSA seviyeleri tespiti ve biyopsi yapılmış, % sPSA eşik değeri % 25'in altında tutulduğunda kanser tespit oranı % 95'e kadar çıktığı ve biyopsi oranlarının da % 20 kadar azaldığı kaydedilmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak % sPSA değerleri tespit edildi ve 4-10 ng/ml PSA aralığı klinik kullanımda FDA onayını aldı.^{127,128} Takip eden araştırmalar 2-4 ng/ml arası düşük PSA oranlarına odaklandı. Bununla da tüm hastaların % 22'sinde istatistiksel olarak önemli fakat henüz belirgin olarak PCa eğilimi olamayan vaka tespit edildi. Bu PSA oran aralığında % 27'lik % sPSA eşığı, kanserlerin % 90'ını tespit etmekle kalmayıp % 18 oranında biyopsi azalmasına da neden oldu. Bu nedenle düşük total PSA seviyelerinde de % sPSA kullanımı önerilmektedir.¹⁰⁴ Bunlardan başka Haesa ve arkadaşları 2-4 ng/ml'lik PSA aralığında % 18-20 aralığındaki % sPSA eşik değerlerinin PCa tespitinde kullanılabileceğini ve böylece tespit edilen hasta sayısında ılımlı bir artış olacağını rapor etmişlerdir.¹²⁹ Daha önce de tartışıldığı gibi PSA seviyeleri 4-10 ng/ml arasında olan ilk biyopsileri negatif fakat klinik olarak PCa şüpheli vakalarda % sPSA biyopsi sonucunun en doğru tahmin ettiricisidir.

% sPSA çok geniş çaplı araştırılmış ve klinik pratikte kullanılmakta olmasına rağmen tamamen sorunsuz bir yöntem değildir. Birçok merkezde yapılan incelemeler Catolana ve arkadaşlarınca ilk rapor edilen bulgularla uyumlu olmamıştır. % sPSA'nın teşhis doğruluğundaki bu uyumsuzluk bazı faktörlere bağlı olabilir. sPSA, yaş ve prostat hacmi ile arttığından ve total PSA arttıkça azalacağından incelenen popülasyonun kompozisyonu sPSA çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Gerçekten de prostat hacmi 40 cm³'ü aştığında BPH ve kanser hastaları arasında % sPSA'nın ayırım yapma gücü azalmaktadır.

Prostatik manipölasyonlar (sert rektal muayene), prostat biyopsisi ve üretral enstrümantasyonlar total PSA'nın sPSA komponentinde artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle sPSA ölçümü öncesi 48-72 saat herhangi bir manipölasyondan kaçınılmalıdır. Muhtemelen bir başka önemli sorun da elde edilen sonuçların kit üreticilerine de bağlı olduğu gerçeğidir. Nixon ve arkadaşlarınca kitler arasındaki önemli varyasyonların klinik etkilerini incelemiş, 123 hastada yaptıkları 3 kit ölçümü ile % 22, % 34 ve % 34 % sPSA eşik değerleri ile % 95 hassasiyette kanser tespiti yapmışlar, negatif biyopsi oranlarını sırası ile, % 38, % 19 ve % 34 olarak bulmuşlardır.¹³⁰

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

2.2.5.2.10. Pro PSA ve Prostat Sağlık İndeksi

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

PSA, prostat epitelyum hücrelerinde proPSA olarak üretildikten sonra normal şartlarda hK2 ve diğer proteazlarla proteolitik sürece uğrayarak dolaşıma salınır. Fakat prostat kanserinde hücre bozulması sonucu, kana daha fazla proPSA salınır. Prostat kanser hücrelerinde kansere bağlı proteolitik süreçte bozulmalar olur ve proPSA'nın PSA'ya küçülmesi aşamasında sorunlar çıkar. Dolaşıma proPSA'nın (-2), (-4), (-5)-proPSA izoformları salınır.¹³¹ Prostat kanseri ve serum proPSA ilişkisi gösterilmesiyle PHI indeksi kullanımı gündeme gelmiştir.

PHI Amerika'da 2012 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve üç biyomarker kullanılarak hesaplanan bir testtir. Skor, $([-2]proPSA/sPSA) \times PSA^{1/2}$ formülü kullanılarak hesaplanır.¹³²

2.2.5.2.11. Kompleks PSA

PSA'nın önemli bir bölümü serumda ACT ile kompleks halinde bulunmaktadır. PCa olgularda, ACT-PSA düzeyleri BPH hastalarından daha fazla yükselmektedir.¹³³ ACT-PSA doğrudan total PSA değeriyle de ilişkilidir. PCa tespiti için FDA onaylı tek kompleks PSA immünoassay tüm sPSA'ların antikor aracılığı ile eliminasyonu sonrası geriye kalan PSA'nın ölçümü ile yapılmaktadır. Bu ölçümün alternatifi ise total PSA'dan sPSA'nın çıkarılması ile elde edilen değerdir. Bu hesaplama elde edilen değer ölçülen kompleks PSA ile aynı hassasiyette olduğu bildirilmiştir. Klinik kullanımda 3,2 ng/ml'lik kompleks PSA eşik değerinin 4 ng/ml total PSA'ya karşılık geldiği hesaplanmıştır.¹³⁴ Başlangıçta ACT-PSA değerinin saptanmasının total ve sPSA'nın

yerini alabileceği düşünülmekteydi. Ancak immunoreaktivitenin kaybı, katepsin-G'ye bağlanmada yüksek afinitesinin olması gibi teknik problemler nedeniyle klinik pratikte kullanılamayan ACT-PSA son dönemde ACT-PSA'ya spesifik monoantikorların kullanımı, katepsin-G-ACTI kompleksine düşük çapraz reaktivite gösteren yeni formlarıyla tekrar gündeme gelmiştir.¹³⁵ Kompleks PSA'nın, total PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda sPSA'ya benzer bir spesifite gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.¹³⁶ Üçyüz olguluk seride kompleks, total ve sPSA spesifitesi sırasıyla % 26,5, % 21 ve % 15,4 olarak belirlenmiştir.¹³⁷ Bu sonuçlar ACT-PSA'nın klinik yararı konusunda umut vermekle beraber büyük serilere gereksinim vardır.

2.2.5.2.12. PSA Eşik Değeri

Prostat kanseri tanısı için 1990'lı yılların başında 4 ng/ml değeri sınır değer olarak kabul görmeye başlamış ve bu değer aynı zamanda PRM'si normal olan erkeklerde prostat biyopsi endikasyonu için de sınır olarak değerlendirilmiştir.^{102,114}

Son yıllarda PCa tanısı amacıyla PSA eşik değerinin düşürülmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmaktadır. Aslında bu çalışmaların başlangıcı 1990'lı yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. Catalona ve arkadaşları PSA değeri 2,6-4,0 ng/ml olan ve PRM bulguları tamamen normal olan hastalarda % 22 oranında kanser saptamışlardır. Bu eşik değer baz alındığında yakalanan kanserlerin büyük çoğunluğunun klinik olarak lokalize kanser olduğu, klinik olarak önemsiz kanser oranının ise sadece % 15'ler civarında olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁴ Daha sonraki yıllarda da benzer sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır.^{138,139} Biyopsi endikasyonu ve kanser tanısı için PSA değerinin düşürülmesine yönelik çalışma sayısının az sayıda olması ve bu durumda biyopsi sayısının artmasına yönelik eleştiriler nedeniyle bu öneriler çok fazla destek bulmamıştır. Bu konuda gündem yaratan ve önemli sonuçlar doğuran çalışmalardan başlıcası Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)'dir. Esas olarak bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasteridin prostat kanserindeki koruyucu etkisini test eden randomize kontrollü bir çalışma olan PCPT'de plasebo grubunu oluşturan ve serum PSA değerleri 4 ng/ml'nin altında olan ve PRM'de herhangi bir anormallik saptanmayan 2950 erkekten çalışma sonunda biyopsi alınmıştır. Sonuç olarak PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde % 15,2 oranında kanser saptanmıştır. Bu oran PSA değeri 3,1-4,0 ng/ml olan grupta % 26,9'a çıkmaktadır. Saptanan kanserlerin

patolojik özelliklerine bakıldığında çoğu düşük gradeli olmakla birlikte azımsanmayacak oranda yüksek gradeli kanser varlığı görülmektedir. Kanserler Gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde ise büyük oranda Gleason skoru 6 olan kanser olduğu, yine azımsanmayacak oranda Gleason skoru 7 kanser tespit edildiği görülmektedir. Bu bulgulara PSA 4 ng/ml'nin altında saptanan kanserlerin büyük bir kısmının klinik olarak önemli olduğunu ve tedavi edilmesi gereken kanserler olduğunu göstermektedir. PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde kanser yok denebilecek değerin olmamasıdır. PCPT sonuçlarına göre PSA değeri 0.5 ng/ml'nin altında ve 0,6-1 ng/ml arasında olan erkeklerde sırasıyla % 6,6 ve % 10,1 oranında saptanmıştır.¹⁴⁰ (Tablo 3)

Tablo 3. PCPT çalışmasında PSA değerlerine göre kanser saptanma oranları

PSA (ng/ml)	Hasta Sayısı n=2950	Prostat Ca n=449 %	Yüksek Gradeli Ca /Prostat Ca n=67 %
<0.5	486	6.6	12.5
0.6-1	791	10.1	10
1.1-2	998	17	11.8
2.1-3	482	23.9	19.1
3.1-4	193	26.9	25

PCPT sonuçlarına göre PSA ve PCa arasındaki ilişki en iyi şekilde '*dose response curve*' şeklinde açıklanabilir. PSA değeri arttıkça PCa riski artmaktadır.¹³⁸ PCPT'nin uzun dönem takip sonuçları da PSA'nın özellikle yüksek gradeli kanserlerin kuvvetli belirleyicisi olduğunu göstermiştir.¹⁴¹ Genel olarak, PCPT sonuçları değerlendirilecek olursa bir hastada prostat kanseri yok denecek tek bir eşik PSA değerinin olmadığı ancak PSA değeri arttıkça kanser saptanma oranının özellikle yüksek gradeli kanser oranının arttığı görülmektedir.^{140,141}

Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada, Gilbert ve arkadaşları 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar PSA değeri 2,5-4,0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını % 27,48, PSA değeri 4,0-10,0 ng/ml olan grupta ise % 30,08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde prostat kanseri

saptama oranı açısından PSA < 2 ng/ml olan grupla PSA 2,0-2,5 ng/ml arasında fark olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla; % 18,67 ve % 21,89). Yazarlar çalışma sonuçlarına göre prostat biyopsi endikasyonu için PSA eşik değerinin 2,5 ng/ml'ye düşürülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.¹⁴²

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

2.2.5.3. Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Prostat Biyopsisi

Prostat kanserinin kesin tanısı patolojik olarak konulur. Prostat biyopsisi endikasyonları PSA değerinin yüksekliği ve/veya PRM'de prostat kanseri şüphesidir. Prostat biyopsisi kişide kanser şüphesi varsa ve tedavi gerekecekse yapılmalıdır.

Biyopsinin kontraendikasyonları kanama diatezi, perirektal abse, rektum kanseri ve biyopsi öncesi 6 haftalık sürede geçirilmiş bakteriyel prostatittir. Biyopsinin transrektal yoldan gerçekleştirilmesi şiddetli hemoroid, anal fissür, abdominoperineal rezeksiyon gibi nedenlerle sakıncalı veya imkansız ise, biyopsi transperineal yoldan gerçekleştirilebilir.

Sistematik biyopsi ise ilk kez Hodge ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup 6 bölgeden alınan sextant biyopsi tekniği olarak bildirilmiştir.¹⁴³ Bu yöntemle parasagittal olarak bezin her iki tarafında taban, orta ve apeks kısımlarından toplam 6 örnekleme yapılır. Sextant tekniğinin kullanımıyla prostat biyopsisinin duyarlılığında artış yakalanmıştır. Sextant biyopsi tekniğinin kazandırdığı olumlu gelişmelere rağmen yetersiz olduğu zaman içinde fark edilmiştir. Bu yöntemin temel eksikliği prostat kanserinin en sık köken aldığı periferik zonun yetersiz örnekleme ve farklı prostat hacimlerini kompanse edecek esnekliğinin olmamasıdır. Keech ve arkadaşlarının çalışması ikinci kez sextant biyopsi alınan hastalarda % 20 oranında prostat kanseri tanısı koyulduğunu göstermiştir. Ayrıca prostat hacmine göre alınacak örnek sayısı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. 50 gramdan büyük prostatlarda 18 örnek alınması önerilmiştir.¹⁴⁴ Aynı çalışmada cerrahi sonrası patolojilerle karşılaştırma yapılmış ve

alınacak örnek sayısının artırılmasının, tanı oranında düzelmeye ek olarak Gleason skorunun da daha doğru tanımlanmasını sağladığı gösterilmiştir. Tranzisyonel zondan rutin biyopsi alınıp alınmaması da tartışma konusu olmuştur. Tranzisyonel zon biyopsilerinde prostat kanseri tanısı konma oranları literatürde % 2–31 arasında bildirilmektedir. Bu konudaki güncel bilgiler tranzisyonel zon odaklı biyopsilerin tanı değerinin düşük olduğu¹⁴⁵ ve ilk biyopside tranzisyonel zon örnekleme gereksiz olduğu yönündedir. Ancak özellikle PSA değeri yüksek ve ilk biyopsisi negatif olan hastalarda, ikinci biyopside tranzisyonel zonun örnekleme önerilmektedir.¹⁴⁶

Tartışmalı bir diğer konu TRUS ile saptanan lezyonlardan ek örnekleme yapılması gerekliliğidir. Rietbergen ve arkadaşlarının yaptığı 1546 hastalık çalışmada bu lezyonlardan örnek alınmaması halinde % 5 oranında kanserin atlanacağı bildirilmiştir.¹⁴⁷ Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından yapılan daha güncel bir çalışmada ise standart 10 kor biyopsi tekniği uygulanan hastalarda hedefe yönelik örnekleme yapılmamasının tanı oranlarında farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir.¹⁴⁸

2.2.6. Prostat Kanseri Evreleme

Klinik evrelemede PRM, TRUS-Bx, PSA ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Günümüzde UICC (Union International en Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 4).

Prostat kanserinde klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) vardır. Patolojik evrelendirme ve klinik evrelendirme aynıdır, ancak patolojik evrelendirmede T1 kategorisi yoktur, pT2'den başlar.

PRM, prostat kanserinin lokal yayılımını değerlendirmek açısından rutin olarak yapılmalıdır. Evrelemede PRM'nin kullanımı ilk defa Whitmore tarafından tarif edilmiştir.¹⁴⁹

Serum PSA değerinin klinik ve patolojik evre ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmişse de, hasta bazında PSA tek başına evreleme amaçlı yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir.¹⁵⁰

Tablo 4. 2009 AJCC ve UICC TNM sınıflama sistemi

TNM	Primer Tümör (T)
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.
T1	Tümör klinik olarak saptanamıyor; palpe edilemiyor, görüntülenemiyor.
T1a	Tümör, rezeke edilen dokunun <% 5’inde insidental olarak mevcut
T1b	Tümör, rezeke edilen dokunun > % 5’inde insidental olarak mevcut
T1c	Tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (Ör. Yüksek PSA).
T2	Tümör prostat dışına çıkmamış.
T2a	Tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı.
T2b	Tümör tek lobun yarısından daha fazla yer kaplıyor.
T2c	Tümör her iki lobu da kaplıyor.
T3	Tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor.
T3a	Kapsül dışına taşma (tek taraflı ya da çift taraflı).
T3b	Tümör seminal vezikülleri invaze ediyor.
T4	Tümör fiks ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (Mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları ve / veya pelvis duvarı).
	Bölgesel Lenf Düğümleri (N)
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
N1	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var
	Uzak Metastaz (M)
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor (hiçbir şekilde değerlendirilmemiş).
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümlerinde metastaz
M1b	Kemiklerde metastaz var
M1c	Kemik metastazı olsun / olmasın başka bölgelerde metastaz var.

TRUS-Bx prostat kanserinin tanısında en önemli basamağı oluşturur. Fakat lokal evreleme açısından PRM ile TRUS arasında belirgin bir fark yoktur.⁹⁴ Yalnızca seçilmiş olgularda nörovasküler demet veya seminal vezikül invazyonu TRUS-Bx ile belirlenebilir.

Prostat kanserinde lokal yayılımı belirlemek için çeşitli nomogramlar üretilmiştir. Bunlardan en çok popülerize olanı Partin nomogramıdır.¹⁵⁰ Bu nomogram yaş, serum PSA değeri, biyopsi Gleason skoru ve PRM ile belirlenen klinik evre verilerini kullanarak patolojik evreyi organa sınırlı, kapsül tutulumu, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu tutulumu gruplarına ayırarak öngörmektedir.

Kemik sintigrafisi prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarını tespit etmekte kullanılan en duyarlı yöntemlerden biridir.¹⁵¹

PSA seviyesi >20 ng/ml, Gleason skoru 8-10 arasında olan hastalarda lenf nodu tutulumunu değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir.¹⁵² Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG), lenf nodu tutulumunu değerlendirmek açısından BT'ye üstünlüğü yoktur. Daha çok ekstraprostatik hastalığın değerlendirilmesinde kullanılır.

3. MATERİYAL ve METOD

Sunulan çalışmada, kliniğimizde PSA yüksekliği nedeniyle TRUS-Bx yapılan hastalarda işlem öncesi proPSA bakılarak PHI hesaplanmıştır. PSA ile PHI'nin prostat kanseri yakalamadaki duyarlılık ve özgüllükleri arasındaki farklar araştırıldı.

Bu amaçla kliniğimizde Ağustos 2014 ve Mart 2016 tarihleri arasında PSA yüksekliği nedeniyle TRUS-Bx yapılan 258 ardışık hasta çalışmamıza dahil edildi.

Parmakla rektal muayenede prostat kanseri şüphesi olan ve/veya serum PSA yüksekliği saptanan olgulardan işlem öncesi PSA, sPSA ve proPSA bakılıp TRUS-Bx uygulandı. Hastalara biyopsiden 1 gün önce oral antibiyoterapi başlandı ve biyopsiden sonra 5 gün oral antibiyoterapiye devam edildi. TRUS-Bx işlemi, kliniğimizde bulunan GE Healthcare LOQİC C2 ultrasonografi cihazı ve biplaner multisektor 6.5 Mhz transrektal ultrason probu kullanılarak, litotomi pozisyonunda yapıldı. Prostat biyopsileri, Geotek marka yaylı sistem ile çalışan biyopsi tabancası kullanılarak 18 gauge 22 cm biyopsi iğnesi ile alındı. Prostatın her iki lobundan apeks, median ve bazisten ikişer adet olmak üzere toplam 12 adet biyopsi örneği alındı. Daha önce yapılan biyopsi patolojisi ASAP gelen hastalardan transizyonel zon dahil edilerek 18 veya 24 adet biyopsi örneği alındı. Biyopsi ile alınan parçalar % 10 formalin ile sabitlendi.

İnce iğne biyopsi öncesi alınan kanlarda serum proPSA düzeylerinin ölçümü human proPSA ELISA kiti ile (katalog No: CSB-ET027786HU) kantitatif sandviç enzim immüno-ölçüm tekniği ile yapıldı. Yöntemde, proPSA için spesifik antikorlar ile kaplanmış mikro plaklar kullanıldı. Mikro plakların kuyucuklarına pipetlenen standart ve örnekler öncelikle HRP (Horseradish Peroxidase) kaplı antikorlar ile muamele aşamasından daha sonra yıkama ve substrat ekleme aşamalarından gerçekleştirildi. Son olarak oluşan renk reaksiyonu fotometrik olarak ölçüldü.

TRUS-Bx ile alınan örneklerin patolojik incelemesi Çukurova Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında deneyimli tek bir patolog tarafından yapıldı. Biyopsi materyali rutin işleminden geçirildikten sonra parafin bloklara gömülerek, 4 mikron kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen Eozin ile boyandı. Biyopsi materyallerinin morfolojik değerlendirmesinde kanser saptanan olgularda, grade; Gleason sistemine göre rapor edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

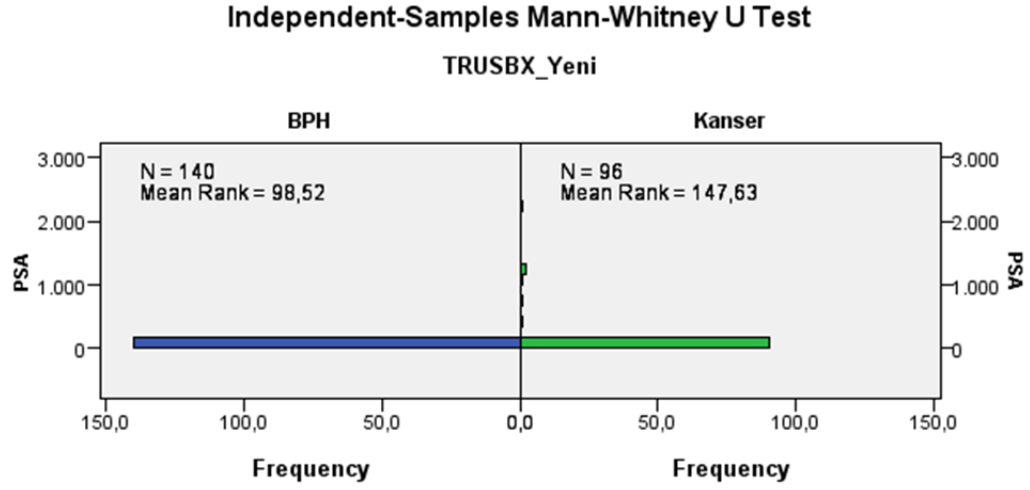
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Duyarlılık ve özgüllüğün değerlendirmesinde ROC analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışma Ağustos 2014 ve Mart 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ortalama yaşları $63,5 \pm 8$ (36-91) yıl olan 258 olgu üzerinde yapıldı. Bu hastaların ortalama PSA değeri $40,1 \pm 194,2$ (0,12 – 2170) ng/ml, ortalama PHİ değeri $118 \pm 164,5$ (0,41 – 1308) ng/ml idi.

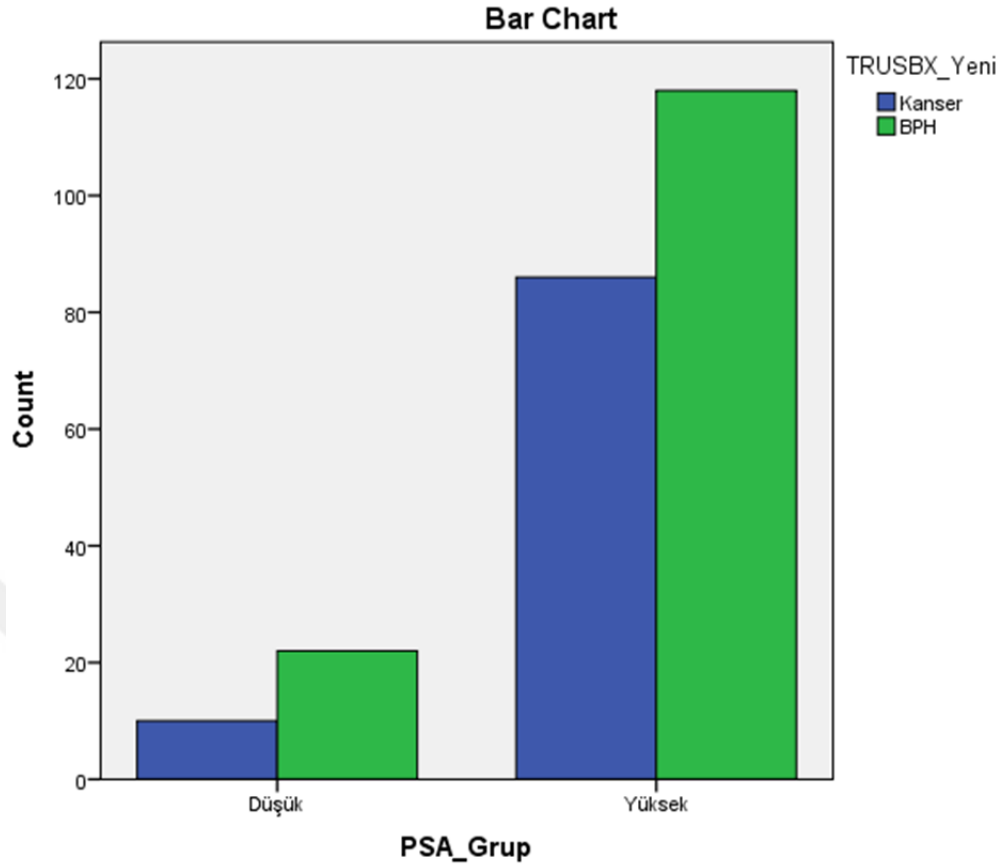
258 hastanın 96'sının TRUS-Bx patolojisi Adeno kanser, 140'ı BPH, 10'u ASAP, 1'i HGPN, 10'u kronik prostatit ve 1'i skuamöz hücreli karsinom olarak raporlanmıştır. TRUS-Bx patolojisi Adeno kanser olan hastaların PSA ortalaması $93,9 \pm 311,8$ (2,2 – 2170) ng/ml, BPH olanların PSA ortalaması $7,5 \pm 6,7$ (0,3 – 71,1) ng/ml ve diğer hastaların PSA ortalaması $12,7 \pm 14,5$ (0,12 – 60,4) ng/ml idi.

PSA değeri 4 ün altı düşük, 4 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde, PSA düşük olan grupta 10 (% 31,2) hasta Adeno kanser 22 (% 68,8) hasta BPH, PSA yüksek olan grupta ise 86 (% 42,2) hasta Adeno kanser, 118 (% 57,8) hasta BPH olarak raporlandı. PSA değerlerindeki standart sapmanın yüksek olmasından dolayı biyopsi sonuçları Mann Whitney U testi kullanılarak yapılan istatistik sonuçlarında $p=0,00$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.



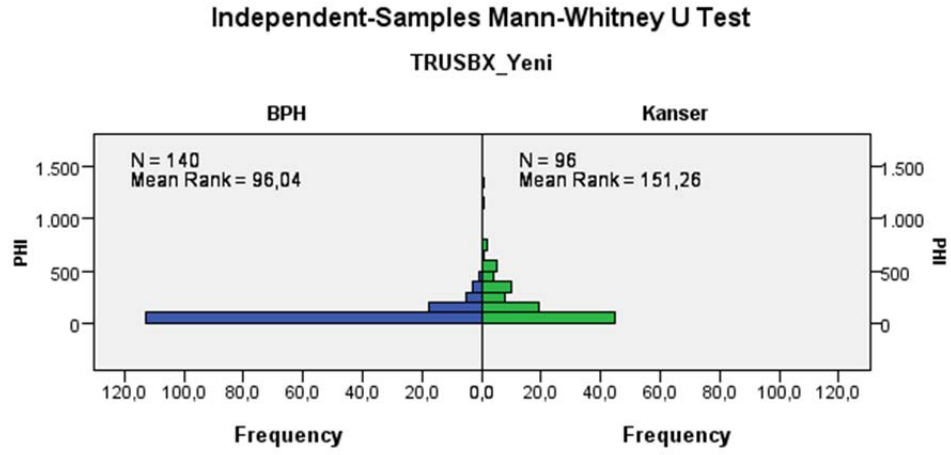
Total N	236
Mann-Whitney U	3.923,500
Wilcoxon W	13.793,500
Test Statistic	3.923,500
Standard Error	515,206
Standardized Test Statistic	-5,428
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Şekil 4. PSA'nın kanser yakalama oranları



Şekil 5. Düşük ve yüksek PSA'nın kanser ve BPH oranları

TRUS-Bx patolojisi Adeno kanser olan 96 hastanın PHİ ortalaması $198,28 \pm 230,2$ (0,4 – 1308) ng/ml, TRUS-Bx patolojisi BPH olan 140 hastanın PHİ ortalaması $67,8 \pm 75,6$ (0,4 – 417) ng/ml idi. TRUS-Bx sonuçlarına göre BPH ve Adeno kanser patolojisi olan hastaların PHİ sonuçları Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,00$).



Total N	236
Mann-Whitney U	3.575,000
Wilcoxon W	13.445,000
Test Statistic	3.575,000
Standard Error	515,209
Standardized Test Statistic	-6,104
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Şekil 6. PHİ'nin kanser ve BPH oranları

PSA değeri 4'ün altı düşük, 4 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde, PSA'nın prostat Adeno kanseri yakalamadaki duyarlılığı % 89,6 özgüllüğü % 15,7 olarak hesaplanlandı. PHİ'nin değeri 55'in altı düşük, 55 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde , PHİ'nin prostat Adeno kanseri yakalamadaki duyarlılığı % 71,9 özgüllüğü % 67,9 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri tüm dünyada en yaygın beşinci görülen kanserdir. PSA'nın 1992'lerin başından itibaren rutin kullanıma girmesinden ve gelişen tedaviler sayesinde hastalığın insidansında, tanı anındaki evresinde ve mortalite oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur.¹

Günümüzde tanıda, rektal tuşe ile birlikte kullanılan PSA ve derivelerinin kullanılması ile prostat kanserine özgü mortalitenin azaldığı, buna karşın biyopsi sayısının % 70-80 arttığı saptanmıştır.⁴

Bu amaçla, PSA etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda; özellikle total PSA'nın 4-10 ng/mL arasında olduğu durumlarda kullanılan PSA dansitesi, PSA hızı, PSA ikiye katlanma zamanı ve serbest/total PSA oranı gibi türevleri kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarla da istenilen amaca ulaşılamamış olup yeni belirteç arayışları sürmektedir. Ancak, her şeye rağmen günümüzde hala tanı ve tedavi takibinde en çok kullanılan belirteç PSA'dır.⁵

PSA, prostat epitelyum hücrelerinde proPSA olarak üretildikten sonra normal şartlarda hK2 ve diğer proteazlarla proteolitik sürece uğrayarak dolaşıma salınır. Fakat prostat kanserinde hücre bozulması sonucu, kana daha fazla proPSA salınır. Prostat kanser hücrelerinde kansere bağlı proteolitik süreçte bozulmalar olur ve proPSA'nın PSA'ya küçülmesi aşamasında sorunlar çıkar. Dolaşıma proPSA'nın (-2), (-4), (-5)-proPSA izoformları salınır.¹³¹ Prostat kanseri ve serum proPSA ilişkisi gösterilmesiyle PHI indeksi kullanımı gündeme gelmiştir.

PHI Amerika'da 2012 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve üç biyomarker kullanılarak hesaplanan bir testtir. Skor, $([-2]proPSA/sPSA) \times PSA^{1/2}$ formülü kullanılarak hesaplanır.¹³² Catalona ve arkadaşları, serum PSA değeri 2-10 ng/mL arasında olup biyopsi yapılan 892 olguyu yukarıdaki formülü kullanarak değerlendirdiler. Buna göre hesaplanan PHI skoru % 25'in üzerinde olduğunda kanser saptama oranı % 18, skor % 55'in üzerinde olduğunda kanser saptama oranı % 52 olarak bildirildi. Ayrıca yazarlar; PHI skorunun tek başına total PSA, serbest PSA ve proPSA'dan üstün olduğunu, yaş ve prostat hacminden etkilenmediğini ve Gleason skoru ile ilişkili olup kanser davranışını yansıttığını belirtti.¹⁵³ Bu skorun $[-2]proPSA$ ile

birlikte kullanılması ile $GS \geq 7$ olan olgularda prostat kanseri saptama oranlarını anlamlı olarak yükselttiği değişik çalışmalarda bildirilmektedir.^{154,155}

Catalona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 728 olgu çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada, PSA düzeyleri 2-10 ng /ml ve rektal tuşeleri anlamlı olmayan erkeklere erken tanı amaçlı TRUS-Bx yapılmıştır. Bu erkeklerin 118'inde Gleason skoru ≥ 7 agresif prostat kanseri tanısı konulmuştur. Prostat kanseri risk skalası olarak kullanılan "Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) ve European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)" skalalarına PHI'yi dahil ederek yeni bir risk skalası oluşturulmuştur. Bu skalada yaş, önceki biyopsi, prostat hacmi, PSA, sPSA ve PHI dahil olmak üzere yeni bir model tasarlandı.

PCPT risk skalasına PHI eklenmesi ile agresif prostat kanserinin yakalanması önemli ölçüde geliştirildi. (0,577'den 0,697'ye; $p < 0,001$). ERSPC risk skalasına PHI eklenmesi ile agresif prostat kanserinin yakalanması önemli ölçüde geliştirildi (0,650'den 0,711'e, $p = 0,014$).

PCPT ve ERSPC risk skalalarına PHI eklenmesi ile genel prostat kanseri hastalarını yakalama oranı da artmıştır. PCPT risk skalasında (0,575'den 0,696'ya $p < 0,001$) ve ERSPC risk skalasında (0,680'den 0,733'e; $p < 0,001$) istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir.¹⁵⁶

Bu çalışmada da görüldüğü gibi PHI prostat kanserinin erken tanısında ve agresif prostat kanseri tanısında önemli bir belirteçtir.

Lunghezzani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada total PSA'sı 0,5 ile 20 ng/ml arasında olan ve rektal tuşede şüpheli bulguları olan 729 hasta değerlendirilmiş. 729 hastaya TRUS-Bx yapılmış olup 280 (% 38,4) hastada prostat kanseri tanısı konulmuştur. Bu hastaların 149'unda gleason skoru 7'nin altında raporlanmış. Bu çalışmada çeşitli değişkenler ile oluşturulan nomogramlar ile gereksiz biyopsilerin azaltılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, total PSA, free/total PSA, proPSA, PHI, yaş, prostat volümü, şüpheli rektal tuşe ve biyopsi öyküsü göz önüne alındı. PHI, PCa tanısı almamış hastalara göre PCa tanısı alan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu (48,5 ve 37,4, $p < 0,001$). Tek değişkenli lojistik regresyon modellerinde hastanın yaşı, DRE, biyopsi öyküsü ve prostat hacmi biyopside PCa'nın istatistiksel olarak önemli yardımcılarıydı. ($p \leq 0,001$). Buna ek olarak, % sPSA, proPSA ve PHI biyopside PCa ile anlamlı derecede ilişkili idi. ($p \leq 0,008$). İki değişkenli doğruluk analizlerinde prostat

kanseri tanısında en doğru belirteç PHİ (% 70) olarak bulundu. Yapılan nomogramın doğruluk yüzdesi % 73 iken PHİ eklenerek nomogramın doğruluk yüzdesi % 80'e ulaştı. ($p<0,001$).

Bu çalışmada da görüldüğü gibi TRUS-Bx ile prostat kanseri tanısı konulması için PHİ'nin doğru bir belirteç olduğu doğrulanmıştır.¹⁵⁷

Bizim çalışmamızda ise 258 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, yapılan TRUS-Bx sonuçlarıyla 96 hastaya Adeno kanser, 140 hastaya BPH, 10 hastaya ASAP, 10 hastaya kronik prostatit, 1 hastaya skuamöz hücreli karsinom ve 1 hastaya da HGPİN tanısı konulmuştur. Çalışmamızda, PSA değeri 4'ün altı düşük, 4 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde, PSA'nın prostat Adeno kanseri yakalamadaki duyarlılığı % 89,6 özgüllüğü % 15,7 olarak hesaplandı. PHİ'nin değeri 55'in altı düşük, 55 ve üstü yüksek olarak kabul edildiğinde, PHİ'nin prostat Adeno kanseri yakalamadaki duyarlılığı % 71,9 özgüllüğü % 67,9 idi. Çalışmamızda da görüldüğü gibi PHİ'nin özgüllüğü PSA'ya göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

6. SONUÇ

Prostat kanseri teşhisi için, yapılan birçok çalışmaya rağmen henüz istenilen bir biyomarker bulunamamıştır. Günümüzde halen PSA ölçümü kanser tespiti için çok sık kullanılmaktadır. PSA'nın kansere olan özgüllüğünün düşük olması nedeni ile PSA'ya yardımcı ya da alternatif ideal bir biyomarker arayışının gelecekte de devam edeceği aşikardır. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalardan da anlaşılabacağı üzere PHI'nin PSA'ya alternatif ve prostat kanserine olan yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeni ile en sık üzerinde durulan testlerden biridir. PHI ile kombine edilmiş yeni nomogramlar ile TRUS-Bx sayısının azaltılacağı, daha agresif ve daha yüksek oranda prostat kanseri tanısı konulacağı düşünülmektedir.

Yeni biyomarker ve nomogram arayışları devam ederken maliyet analizleri ve kullanım kolaylığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Tansug Z, Gökalp F, İzol V.** Prostat Kanseri Epidemiyolojisi. *Ürolojik Cerrahi Derneği Masaüstü Başvuru Kitabı*. 2. Baskı, Ankara: İris yayıncılık Özsan matbaacılık Ltd. Şti, **2016**; 668-669.
2. **Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al.** American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* **2010**; 60:70-98.
3. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* **2015**; 65:5-29.
4. **Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.** Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* **2009**; 360:1320-1328.
5. **Şahin H, Çetinkaya M, Deliktaş H.** Prostat Kanseri; Üriner, Serum ve Doku Biyomarkerlerinde Yeni Gelişmeler Nelerdir?. *Bulletin of Urooncology* **2017**; 16:95-100.
6. **Ross AE, Rodriguez R.** Development, Molecular Biology and Physiology of the Prostate. Campbell-Walsh Urology. 11th Ed., Philadelphia: Elsevier, **2016**; 2393-425.
7. **Cooperberg MR, Presti JC, Shinohara K, Carroll PR.** Neoplasms of the prostate gland. Smith & Tanagho's General Urology. 18th Ed., San Francisco: McGraw-Hill companies Inc., **2013**; 350-380.
8. **Brooks JD.** Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. Campbell- Walsh Urology. 9th Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company; **2007**; 38-78.
9. **Shapiro E.** Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* **1990**; 17:487-93.
10. **Moore KL.** *The developing human*. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; **1998**. 57
11. **Lowsley OS.** The development of human prostate gland with reference to the development of other structures and neck of the urinary bladder. *Am J Anat.* **1912**; 13:299-304.
12. **McNeal JE.** Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* **1968**; 49:347-57.
13. **Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C.** Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate. *Prostate* **1991**; 18:303-14.
14. **Prins GS, Birch L, Greene GL.** Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* **1991**; 129:3187-99.
15. **Di Sant'Agnese PA.** Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol.* **1992**; 23:287-96.
16. **Moore KL DA.** Clinically Oriented Anatomy. *Lippincott Williams & Wilkins*. 4th Ed., Philadelphia, **1999**; 368-70.
17. **Hinman F.** *Atlas of Urosurgical Anatomy*. 1st Ed., Philadelphia: W. B. Saunders, **1993**.
18. **İstatistik Dairesi KspvTSBKS, Başkanlığı.** Ankara: Başbakanlık Yayınları **2001**.
19. **Kılıç S, Rzayev M.** GATA Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında izlenen hastaların bazı sosyo demografik özellikleri ve tanıları. *Gülhane Tıp Dergisi* **2004**; 46(2):115-124.

20. **Haydaroğlu A, Bölükbaşı Y, Özşaran Z.** Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri:34134 Olgunun değerlendirmesi. *Türk Onkoloji Dergisi* **2007**; 22(1):22-8.
21. **Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al.** Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* **2004**; 54:8-29.
22. **Roehrborn CG.** Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology and Natural History. Campbell-Walsh Urology. 11th Ed., Philadelphia: Elsevier, **2016**; 2425-63.
23. **Gronberg H.** Prostate cancer epidemiology. *Lancet.* **2003**; 361:859-64.
24. **Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E.** Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst.* **2000**; 92:2009-17.
25. **Parkin DM, Bray FI, Devesa SS.** Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* **2001**; 37 Suppl 8:S4-66.
26. **Krupski TL, Kwan L, Afifi AA, Litwin MS.** Geographic and socioeconomic variation in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol.* **2005**; 23:7881-8.
27. **Lee DK, Chang C.** Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab.* **2003**; 88:4043-54.
28. **Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, et al.** Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst.* **2003**; 95:1240-4.
29. **Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA.** Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* **2000**; 151:541-9.
30. **Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, Silva S, Wallace K, Pasta DJ, et al.** Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol.* **2005**; 173:732-6.
31. **Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Elashoff D, et al.** Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol.* **2004**; 22:446-53.
32. **Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE.** Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol.* **2005**; 161:147-52.
33. **Polychronakos C, Jantilly U, Lehoux JG, Koutsilieris M.** Mitogenic effects of insulin and insulin-like growth factors on PA-III rat prostate adenocarcinoma cells: characterization of the receptors involved. *Prostate* **1991**; 19:313-21.
34. **Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG.** Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. *Prostate* **2002**; 50:1- 3.
35. **Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al.** Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol.* **1995**; 141:732-40.
36. **Hunter DJ, Riboli E, Haiman CA, Albanes D, Altshuler D, Chanock SJ, et al.** A candidate gene approach to searching for low-penetrance breast and prostate cancer genes. *Nat Rev Cancer* **2005**; 5:977-85.
37. **Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al.** The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* **2003**; 349:215-24.

38. **Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, et al.** A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* **2005**; 97:975-80.
39. **Cooperberg MR, Presti JC, Shinohara K, Carroll PR.** Neoplasms of the prostate gland. Smith & Tanagho's General Urology. 18th Ed., San Francisco: McGraw-Hill companies Inc., **2013**: 357-360.
40. **Gleason DF, Mellinger GT.** Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* **1974**; 111:58-64.
41. **Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC.** Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol.* **1993**; 149:1478-81.
42. **Epstein JI.** An update of the Gleason grading system. *J Urol.* **2010**; 183:433-40.
43. **Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL.** The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* **2005**; 29:1228-42.
44. **Qian J, Wollan P, Bostwick DG.** The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol.* **1997**; 28:143-8.
45. **Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE.** The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol.* **1997**; 158:12-22.
46. **Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA.** High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* **2005**; 65:538-42.
47. **Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI.** Risk of prostate cancer on first rebiopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol.* **2006**; 175:121-4.
48. **Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS.** Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol.* **2005**; 12 Suppl 1:49-52; discussion 99-100.
49. **Delatour NL, Mai KT.** Positive predictive value of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in initial core needle biopsies of prostate adenocarcinoma--a study with complete sampling of hemi-prostates with corresponding negative biopsy findings. *Urology* **2008**; 72:623-7.
50. **Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, Venturino E, Giberti C.** Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology* **2008**; 72:628-32.
51. **Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA.** Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* **1999**; 123:687-92.
52. **Barnes RW.** Cancer of the prostate. *Calif Med.* **1948**; 69:468-70.
53. **Brawn PN, Johnson EH, Speights VO, Riggs M, Kuhl D, Abel PD, et al.** Incidence, racial differences, and prognostic significance of prostate carcinomas diagnosed with obstructive symptoms. *Cancer* **1994**; 74:1607-11.
54. **Kozlowski JM GJ.** Carcinoma of the prostate. *Adult and Pediatric Urology.* 3rd Ed., Philadelphia: Mosby, **1996**.

55. **McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA.** Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* **1988**; 12:897-906.
56. **Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, Blute ML, Zincke H, Wilson TM, et al.** Clinical Stage B0 or T1c prostate cancer: nonpalpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* **1993**; 41:3-8.
57. **Gengler L, Baer J, Finby N.** Rectal and sigmoid involvement secondary to carcinoma of the prostate. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* **1975**; 125:910-7.
58. **Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ.** Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. *Ann Surg.* **1979**; 189:488-92.
59. **Papa MZ, Koller M, Klein E, Bersuck D, Sarely M, Ben Arie G.** Prostatic cancer presenting as a rectal mass: a surgical pitfall. *Br J Surg.* **1997**; 84:69-70.
60. **Venable DD, Hastings D, Misra RP.** Unusual metastatic patterns of prostate adenocarcinoma. *J Urol.* **1983**; 130:980-5.
61. **de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM.** Metastatic behavior of prostate cancer. Cluster analysis of patterns with respect to estrogen treatment. *Cancer* **1986**; 58:985-93.
62. **Dodds PR, Caride VJ, Lytton B.** The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J Urol.* **1981**; 126:753-5.
63. **Clarke NW, McClure J, George NJ.** Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol.* **1991**; 68:74-80.
64. **Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.** Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* **1993**; 42:365-74.
65. **Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ.** Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* **1999**; 161:835-9.
66. **Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ.** Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* **2007**; 70:1117-20.
67. **Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schroder FH.** The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* **2008**; 54:581-8.
68. **Grayhack JT, Bockrath JM.** Diagnosis of carcinoma of prostate. *Urology* **1981**; 17:54-60.
69. **Brawer MK.** The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer* **1993**; 71:899-905.
70. **Hara M, Koyanagi Y, Inoue T et al.** Some physico-chemical characteristics of " - seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *VII Nihon Hoigaku Zasshi* **1971** Jul; 25(4):322-4.
71. **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al.** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol.* **1979** Sep; 17(2):159-63.
72. **Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA et al.** A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* **1980** Jul; 40(7):2428-32.

73. **Armitage TG, Cooper EH, Newling DW et al.** The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol.* **1988** Dec; 62(6):584-9.
74. **Leinonen J, Zhang WM, Stenman UH.** Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. *J Urol.* **1996** Mar; 155(3):1099-103.
75. **Lilja H, Abrahamsson PA.** Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988; 12(1):29-38.
76. **Clements J, Mukhtar A.** Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* **1994** Jun; 78(6):1536- 9.
77. **Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ.** Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem.* **1994** Apr; 27(2):75-9.
78. **Yu H, Diamandis EP.** Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem.* **1995** Jan; 41(1):54-8.
79. **Levesque MA, Yu H, D'Costa M, Diamandis EP.** Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* **1995**; 9:123-125.
80. **Yu H, Diamandis EP.** Measurement of prostate specific antigen level in the serum of females and postatectomized males with ultrasensitive immunassay technique. *J Urol.* **1995**; 153:1004-1008.
81. **Lilja H, Chirtensson A, Dahlan U et al.** Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* **1991** Sep; 37(9):1618-25.
82. **Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI et al.** Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem.* **1993** Dec; 39(12):2483-91.
83. **Zhang WM, Finne P, Leinonen J et al.** Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology* **2000** Aug; 56(2):267-72.
84. **Stephan C, Jung K, Diamandis EP.** Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* **2002** Jan; 59(1):2-8.
85. **Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ et al.** Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol.* **1997** Nov; 158(5):1867-9.
86. **Pruthi RS.** The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int.* **2000** Oct; 86(6):652-8.
87. **Bjork T, Abrahamsson PA, Lilja A.** Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostatectomy and transurethral microwave therapy. *J Urol.* **1995**; 295.
88. **Lilja H, Oldbring J, Rannevik G et al.** Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest.* **1987** Aug; 80(2):281-5.
89. **McGee RS, Herr JC.** Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod.* **1988** Sep; 39(2):499-510.
90. **Cohen P, Graves HC, Peehl DM et al.** Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin- like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* **1992** Oct; 75(4):1046-53.

91. **Killian CS, Corral DA, Kawinski E et al.** Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* **1993** Apr; 192(2):940-7.
92. **Iwamura M, Hellman J, Cockett AT et al.** Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology* **1996** Aug; 48(2):317-25.
93. **Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK et al.** Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst.* **1999** Oct; 91(19):1635-40.
94. **Irani J, Levillain P, Goujon JM et al.** Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol.* **1997** Apr; 157(4):1301-3.
95. **Stenman UH, Alfthan H and The Scandinavian Study Group.** Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum. *J Urol* **1996**, part 2, abstract 1547, 698.
96. **Gormley GJ, Ng J, Cook T et al.** Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology* **1994** Jan; 43(1):53-8; discussion 58-9.
97. **Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M et al.** Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* **1996** Apr; 47(4):511-6.
98. **Marckini RJ.** You Can Beat Prostate Cancer and You Don't Need Surgery to Do It. *Journal of Laboratory Medicine* **1998**; 190.
99. **Benson MC, Whang IS, Pantek A et al.** Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 1992 Mar; 147(3 Pt 2):815-6.
100. **Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al.** Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA.* **1997** May 14; 277(18):1445-51.
101. **Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP et al.** American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* **1997** Nov; 80(9):1805-7.
102. **Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL JR et al.** Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* **1990** Jun; 143(6):1146-52; discussion 1152-4.
103. **Pound CR, Partin AW, Epstein JL et al.** Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* **1997** May; 24(2):395-406.
104. **Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK.** Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* **1997** May; 277(18):1452-5.
105. **Neulander EZ, Soloway MS.** Failure after radical prostatectomy. *Urology* **2003** Jan; 61(1):30-6.
106. **Catalona WJ, Smith DS.** 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* **1994** Nov; 152(5 Pt 2):1837-42.
107. **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT.** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* **1999** May; 17(5):1499-507.
108. **Zagars GK, Pollack A.** The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate-specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* **1993** Aug 1; 72(3):832-42.

109. **Fichtner J.** The management of prostate cancer in patients with rising prostate-specific antigen level. *BJU Int.* **2000**; 6:181-190.
110. **Bonilla JRC, Mc Connel JD.** Patterns of prostate growth observed in placebo treated patients in PLESS trial over four years. *J Urol.* **1995**; 159 (Sup 5):301.
111. **Oesterling JE.** Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Can J Urol.* **1995** Mar; 2(Suppl):23-9.
112. **Oesterling JE.** Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med.* **1996** Aug 1; 335(5):345-6.
113. **Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto Y.** Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol.* **1995** Mar; 75(3):347-53.
114. **Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT et al.** Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* **1994** Dec; 152(6 Pt 1):2037-42.
115. **Partin AW, Criley SR, Subong EN et al.** Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol.* **1996** Apr; 155(4):1336-9.
116. **Borer JG, Sherman J, Solomon MC et al.** Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J Urol.* **1998** Feb; 159(2):444-8.
117. **Carter HB, Morrell CH, Pearson JD et al.** Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res.* **1992** Jun 15; 52(12):3323-8.
118. **Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al.** Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* **1992** Apr 22-29; 267(16):2215-20.
119. **Nadler RB, Humprey PA, Smith DS et al.** Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* **1995** Aug; 154(2 Pt 1):407-13.
120. **Eastham JA, Riedel E, Scardino PT et al.** Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA.* **2003** May; 289(20):2695-700.
121. **D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA et al.** Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med.* **2004** Jul; 351(2):125-35.
122. **Stamey TA, Yang N, Hay AR et al.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* **1987**; 317(15):909-916.
123. **Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS.** Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol.* **1997** Dec; 158(6):2162-2167.
124. **Djavan B, Zlotta A, Remzi M et al.** Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol.* **2000** Apr; 163(4):1144-8; discussion 1148-9.
125. **Djavan B, Zlotta A, Byttemier G et al.** Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol.* **1998** Aug; 160(2):411-8; discussion 418-9.
126. **Bjork T, Ljungberg B, Piironen T et al.** Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1- antichymotrypsin from serum. *Urology* **1998** Jan; 51(1):57-62.

127. **Di Santostefano RL, Lavelle JP.** The economic impact of prostate cancer screening and treatment. *N C Med J.* **2006** Mar-Apr; 67(2):158-60.
128. **Prestigiacomo AF, Lilja H, Petterson K et al.** A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol.* **1996** Aug; 156(2 Pt 1):350-4.
129. **Haese A, Dworschack RT, Partin AW.** Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range. *J Urol.* **2002** Aug; 168(2):504-8.
130. **Nixon RG, Meyer GE, Blase AB et al.** Comparison of 3 investigational assays for the free form of prostate specific antigen. *J Urol.* 1998 Aug; 160(2):420-5.
131. **Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, et al.** Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncol* **2011**; 50 Suppl 1:61-75.
132. **Saini S.** PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cell Oncol (Dordr)* **2016**; 39:97-106.
133. **Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H et al.** A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* **1991** Jan; 51(1):222-6.
134. **Okihara K, Fritsche HA, Ayala A et al.** Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml. *J Urol.* **2001** Jun; 165(6 Pt 1):1930-6.
135. **Chan DW, Kelley CA, Partin AW.** Analytical and clinical performance characteristics of Hybritech's Tandem-R free PSA assay during a large multicenter clinical trial to determine the clinical utility of percentage of free prostate-specific antigen. *Clin Chem.* **1999** Oct; 45(10):1863-5.
136. **Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox et al.** Is complexed PSA alone clinically useful. *Urol.* **1998** part 2,159;234,abstract895.
137. **Meyer GE, Brawer MK, Letran JL et al.** The effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol.* **1998** Nov; 160(5):1718-21.
138. **Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF et al.** Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* **2000**; 55:791-795.
139. **Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W et al.** The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol.* **2001**; 165:757-760.
140. **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* **2004**; 350:2239-2246.
141. **Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al.** Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA.* **2005**; 294:66-70.
142. **Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H et al.** Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/ mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* **2005**; 65:549-553.
143. **Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* **1989**; 142:71-4; discussion 4-5.

144. **Nava L MF, Consonni P, et al.** Results of a prospective randomized study comparing 6, 12, 18 transrectal ultrasound guided sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. *J Urol.* **1997**; 157(suppl):59A.
145. **Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, et al.** Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol.* **1996**; 155:605-6.
146. **Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, et al.** Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* **2005**; 48:916-21; discussion 21.
147. **Rietbergen JB, Kranse R, Kirkels WJ, De Koning HJ, Schroder FH.** Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. *Br J Urol.* **1997**; 79 Suppl 2:57-63.
148. **Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H.** Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. *J Urol.* **2005**; 173:1536-40.
149. **Whitmore WF Jr.** Hormone therapy in prostatic cancer. *Am J Med.* **1956**; 21:697-713.
150. **Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al.** The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* **1993**; 150:110-4.
151. **Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA.** Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* **1991**; 32:1713-7.
152. **Moul JW, Kane CJ, Malkowicz SB.** The role of imaging studies and molecular markers for selecting candidates for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* **2001**; 28:459-72.
153. **Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al.** A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol.* **2011**; 185:1650-1655.
154. **Sartori DA, Chan DW.** Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol* **2014**; 26:259-264.
155. **Lazzeri M, Abrate A, Lughezzani G, et al.** Relationship of chronic histologic prostatic infamation in biopsy specimens with serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), % p2PSA, and prostate health index in men with a total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml and normal digital rectal examination. *Urology* **2014**; 83:606-612.
156. **Loeb S, Shin SS, Broyles DL, et al.** Prostate Health Index improves multivariable risk prediction of aggressive prostate cancer. *BJU int.* **2017**; 120:61-68.
157. **Lughezzani G, Lazzeri M, Larcher A, et al.** Development and Internal Validation of a Prostate HealthvIndex Based Nomogram for Predicting Prostate Cancer at Extended Biopsy. *J Urol.* **2012**; 188:1144-50.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nebil AKDOĞAN
Doğum Tarih ve Yeri : 01.05.1987-ADANA
Medeni Durumu : Evli
Adres : Turgut Özal Bulvarı Yurt mah. No 197 Küpeli 2 apt
Kat 10-20, Çukurova/ADANA
Telefon : 5559757529
E-Mail : nebilakdogan@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Midyat Devlet Hastanesi
Dernek Üyelikleri : Ürolojik Cerrahi Derneği, Avrupa Üroloji Derneği
Yabancı Dil : İngilizce