



T.C

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Prof.Dr. SALİM GÜNGÖR
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

TEZİN ADI

**PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA PSA DEĞERLERİNİN
GLEASON SKOR VE KLİNİK EVRE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. H. HASAN ESEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MUSTAFA CİHAT AVUNDUK

KONYA 2005

<u>1. İÇİNDEKİLER</u>	1
<u>2. KISALTMALAR</u>	4
<u>3. GİRİŞ</u>	5
<u>4. PROSTAT KANSERLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ</u>	7
<u>5. GENEL BİLGİLER</u>	8
5.1. Embriyoloji.....	8
5.2. Büyüme ve Gelişimi.....	9
5.3. Anatomi.....	10
5.4. Histoloji.....	11
5.5. Zonal Anatomi.....	13
5.6. Prostat Bezinin Fonksiyonu.....	14
5.7. Prostat Kanseri Etiyopatogenezi.....	14
5.8. Tümör Biyolojisi.....	15
<u>6. PROSTAT KANSERİ GELİŞİMİNDE GENETİK VE HORMONAL MEKANİZMALAR</u>	18
6.1. Hücre Yenilenmesi.....	18
6.2. Mutasyonlar.....	18
6.3. DNA Metilasyonu	19
6.4. Tümör Süpressör Genleri ile Onkogenler.....	19
6.5. Androjen Reseptör Mutasyonları.....	20
6.6. Büyüme Faktörleri	21
<u>7. PROSTAT KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ</u>	22
7.1. Yaş.....	22
7.2. Aile Öyküsü.....	22
7.3. Irk.....	23
7.4. Diyetle Alınan Yağ Miktarı.....	23
7.5. Hormonlar.....	23
7.6. Vazektomi.....	24
7.7. Kadmiyum Alımı.....	25
7.8. Vitamin A Alımı.....	25
7.9. Vitamin D Alımı.....	25

7.10. BPH.....	26
7.11. Enfeksiyöz Ajanlar.....	26
7.12. Sigara.....	27
8. PROSTAT TÜMÖRLERİNİN SINIFLAMASI	27
8.1. Karsinomları.....	28
8.2. Ayırıcı Tanı.....	33
9. PREKANSERÖZ LEZYONLAR	34
9.1. Atipik Adenomatöz Hiperplazi.....	34
9.2. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi.....	34
10. PROSTAT KANSERİNDE HİSTOLOJİK GRADE	36
11. PROSTAT KANSERİNDE TANI	42
11.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM).....	42
11.2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS).....	43
11.3. PSA.....	44
12. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN GENEL ÖZELLİKLERİ	44
12.1. İdeal Bir Tümör Belirleyicisi.....	44
12.2. Tarihsel Gelişimi.....	44
12.3. Biyokimyasal Özellikleri.....	45
12.4. Genetik Özellikleri.....	45
12.5. Sentezi.....	45
12.6. Fonksiyonu.....	46
12.7. Dolaşıma Salınımı.....	46
12.8. Moleküler Formları.....	47
12.9. PSA Metabolizması.....	47
12.10. Diğer PSA Kaynakları.....	48
12.11. PSA Düzeyine Etkili Durumlar.....	49
12.12. Klinikte Kullanımı.....	50
13. SERUM PSA SEVİYESİ	52
13.1. Yaşa Özgü PSA Referans Aralıkları.....	52
13.2. PSA Dansitesi (PSAD).....	54
13.3. Transizyonel Zon Serum PSA Dansitesi.....	55

13.4. PSA Artış Hızı.....	56
13.5. Prostat Gland Volümüne Uyarlanmış PSA Değeri.....	57
13.6. Serum Serbest, Bağlı ve Total PSA Değerleri.....	57
<u>14. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....</u>	<u>59</u>
<u>15. YAYILIM YOLLARI.....</u>	<u>59</u>
<u>16. KLİNİK EVRELEMEDE KULLANILAN PARAMETRELER.....</u>	<u>60</u>
16.1. Parmakla Rektal Muayene.....	60
16.2. Transrektal Ultrasonografi.....	61
16.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	61
16.4. Magnetik Rezonans.....	62
16.5. Pelvik Lenfadenektomi.....	62
16.6. Kemik Sintigrafisi.....	63
<u>17. KLİNİK EVRELEME.....</u>	<u>63</u>
<u>18. PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....</u>	<u>65</u>
<u>19. TEDAVİ.....</u>	<u>67</u>
<u>20. MATERYAL METOD.....</u>	<u>69</u>
<u>21. BULGULAR.....</u>	<u>70</u>
<u>22. TARTIŞMA.....</u>	<u>75</u>
<u>23. SONUÇ.....</u>	<u>90</u>
<u>24. ÖZET.....</u>	<u>91</u>
<u>25. SUMMARY.....</u>	<u>93</u>
<u>26. KAYNAKLAR.....</u>	<u>95</u>
<u>27. TEŞEKKÜR.....</u>	<u>118</u>

2. KISALTMALAR

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PAF: Prostatik Asid Fosfataz

PRM: Parmakla Rektal Muayene

PCa: Prostat Karsinomu

PACa: Prostat Adenokarsinomu

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

ROC: Receiver Operating Characteristic

DHT: Dihidrotestosteron

TGF-β: Transforming Büyüme Faktörü-Beta

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü

HSV: Herpes Simpleks Virüs

CMV: Sitomegalo Virüs

RT: Radyoterapi

SK: Sitokeratin

GS: Gleason Skor

AMG: Alfa-2 Makroglobülün

ACT: Alfa-1 Antikimotripsin

RP: Radikal Prostatektomi

KS: Kemik Sintigrafi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRI: Magnetik Rezonans

KT: Kemoterapi

ng/ml: nanogram/ mililitre

cm: Santimetre

cc: Santimetre küp

t-PSA: total PSA

s-PSA: serbest PSA

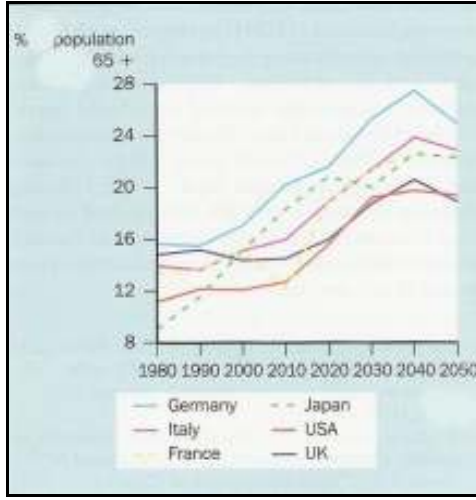
3. GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) ABD' de erkeklerde en sık görülen kanser olup, istatistiksel açıdan tüm kanserlerin %32 sini oluşturur (1). Her yıl 320.000 yeni olgu tespit edilmekte, yaklaşık olarakta 42.000 erkek PCa ya bağlı olarak hayatlarını kaybetmektedir (2). Kansere bağlı ölümlerde Akciğer kanserinden sonra ikinci sırada olup kansere bağlı ölümlerin %10 undan sorumludur. Her yıl New York' ta 11000 yeni PCa vakası tespit edilmekte ve bir yıl içerisinde PCa ya bağlı olarak 2300 kişinin öldüğü bildirilmektedir. Tespit edilen PCa vakalarının %75 i 65 ve üzeri yaşlardadır. Fakat genç erişkin, adolesan ve çocuklarda da görülebilmektedir. Yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Yapılan otopsi çalışmalarında insidental olarak PCa görülme oranı %15-70 arasında değişmektedir (3). 50 yaş civarında bu oran %30 lardan başlayıp 75 ve üzeri yaşlarda %75 lere kadar yükselen bir insidans göstermektedir (1). Otopsi çalışmalarında bu kadar yüksek insidans nedeni olarak; PCa ların yavaş seyretmeleri ile çoğu tümörlerin mikroskopik düzeyde kalması ve bu sebeplerden dolayıda tümör klinik belirti vermeden hasta başka sebeplerden hayatını kaybetmesi gösterilmektedir (1, 3).

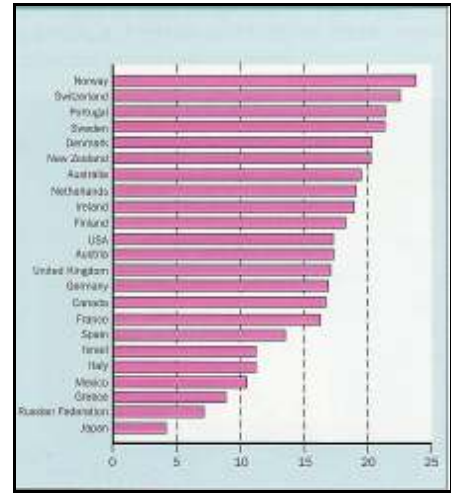
ABD' de en yüksek insidans siyah ırkta olup, daha sonra beyaz ırkta görülmektedir. Siyah ırkta teşhis edilen PCa göreceli olarak beyaz ırka göre daha yüksek stage ve kötü prognoz göstermektedir (4, 5). Dünya üzerinde en yüksek insidans, İsveç, İsviçre, Norveç gibi İskandinav ülkelerinde iken, Japonya ve Hong Kong'da en düşük değerlerde seyretmektedir (5). Uluslararası Sağlık Konseyine göre Fransa, Almanya, İtalya, İspanya, İngiltere gibi 5 büyük Avrupa ülkesinde yılda yaklaşık 89.000 yeni PCa olgusu saptanılmakta ve bu tüm erkeklerin %13 ünü oluşturmaktadır (6). Ülkemizde ise bu alanda yapılmış gerçek bir istatistiki çalışma mevcut değildir. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre kansere bağlı ölümler içerisinde PCa nın 6. veya 7. sırada yer aldığı görülmektedir (7).

Son yıllardaki PCa insidansının artışı nedeni olarak, tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve PCa üzerinde yapılan yoğun çalışmalar gösterilmektedir. Ayrıca unutulmaması gereken bir nokta da, batılı popülasyonda PCa için risk teşkil eden yaş grubunun normal popülasyon içerisinde oran olarak arttığı gerçeğidir. PCa larının biyolojik davranış ve metastatik potansiyellerinde büyük değişkenlikler vardır. Bu

farklılıklar ve klinik davranışlarındaki değişkenlikler, farklı evrelerdeki prostat kanserinde uygun tedavi seçeneklerini belirlemede zorluklara neden olmaktadır. Tedavinin etkinliği; hastanın yaşına, tıbbi uygunluğuna, kanserin evre ve grade' ine ve nihayet hastanın bulunduğu ortamdaki geçerli tedavi felsefesi ile mevcut tıbbi olanaklara bağlıdır (1).



Resim 1 : Çeşitli ülkelerde 65 yaş ve üzeri Popülasyonun, ilerleyen zaman içerisinde beklenen oranı (% olarak) (4).



Resim 2 : Çeşitli ülkelerde PCa ya bağlı ölüm oranları (yıl) (4).

4. PROSTAT KANSERLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

İlk kez Langstaff, 1817 yılında "fungus heematodes" adını verdiği bir hastalıkta PCa lı ilk olguyu tanımlamıştır. 1844 ' te Tanchou kanser nedeniyle ölmüş 1904 erkekten oluşan bir grupta yaptığı çalışmada sadece beş ölüm sebebinin PCa dan kaynaklandığını bildirmiştir. 19. yüzyılın ilk dönemlerinde prostat hiperplazisinin ayrı bir hastalık olduğu tanımlanıncaya kadar geçen sürede prostatın büyümesi neoplastik bir değişiklik olarak kabul edilmiştir (8).

Von Recklinghausen, 1891' de beş vakadan oluşan bildirisinde ilk kez kemikte tipik osteoblastik metastazları göstermiştir. Albarran ve Halle, 1900 de BPH lı 100 olgunun 14 ünün patolojilerinde PCa tesbit etmiştir. 1902 ve 1907 yılları arasında H.H.Young, mesane boynu obstrüksiyonu bulunan 318 vakanın %21 inde malign değişimler gözlemiştir. 1920 de Freyer, vakalarının %13.3 ünün karsinom olduğunu bildirmiştir. 1935 yılında Rich, otopsilerde yaptığı çalışmasında %14 olan PCa oranının 70 yaş üzerinde %28 olduğunu gözlemlemiştir ve bu çalışmalar neticesinde, PCa daha sık tanınan bir hastalık haline gelmiştir (8).

5. GENEL BİLGİLER

5.1. Embriyoloji

Kloakanın ürorektal septumla bölünmesi 28. günde başlar. Rektum ve primitif ürogenital sinus, embriyonun gelişiminin 44. gününde ortaya çıkar. Primitif ürogenital sinusun mezonefrik kanala yakın olan kısmı, vezikoüretal kanal halini alır, oysa mezonefrik kanaldan uzak olan kısmı gerçek ürogenital sinusa gelişir. Mesaneye komşu olan ürogenital sinus (pelvik üretra) daralır, prostatik ve membranöz üretranın aşağı kısmını oluşturur. Embriyolojik olarak pelvik üretranın kranial yarısı, endodermal ürogenital sinustan çıkar. Arka kısımda, mesaneden kaynağını alan mezonefrik mezodermin bir kısmı, pelvik üretrayı içine alır. Gelişimin daha sonraki evrelerinde, mezenkim düz kaslara dönüşür, bu düz kaslar da mesane ile devam eder. Pelvik üretranın kaudal yarısı tamamen ürogenital sinustan kaynaklanır (9).

Gebeliğin 10-12. haftasında prostatın duktal ağ örgüsü, solit epitelyal prostat tomurcuklanmalarından meydana gelir. Prostat tomurcukları, mesanenin hemen altında, sinus ürogenitalisin endodermal epitelinden kaynaklanır ve mesanenin etrafına penetre olurlar. Prostat kanalları hızla uzar ve dallanır (9, 10).

Verumontanumun her iki yanında ürogenital sinusun posterior tarafında birleşmiş bir şekilde 5 tane epitelyal tomurcuk oluşur ve bunlar daha sonra prostatı oluşturmak üzere mezenkime invaze olurlar. Tomurcuklar tepede birleşerek prostatın mezoderm orijinli iç zonunu oluşturur. Aşağı tomurcuklar ise prostatın dış zonunu oluşturur ve endoderm orijindir. Bu potansiyel olarak önemlidir, çünkü kanser primer olarak dış zondan kaynak alırken, BPH'in orijini iç zondur. Prostatın her iki zonu üretranın etrafında konsantrik bir daire olarak gelişir. Dış yandaki uzun dallanmış kanallar, gerçek prostat dokusunun dıştaki kalın tabakasını oluşturur. Merkez kısmı mukozal ve submukozal glandları, ejakulator kanalları ve prostatik utrikulu içerir (11).

Prostatın büyümesi ve gelişmesi, gestasyonun aşağı yukarı 8. haftasında başlayan, fetal testislerden androjen üretime bağlıdır. Wolf kanalından köken alan organların gelişimi sadece testosterona bağlı olduğu halde, ürogenital sinusun diferansiasyonu, 5 α redüktaz ile testosterondan üretilen dihidrotestosterona(DHT) bağımlıdır. DHT, ürogenital sinusun pelvik kısmından prostatın büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Gebeliğin 4. ayında prostat iyice farklılaşır (9, 12).

Prostatik utrikul Müller kanalının kalıntısıdır ve verumontanumun içinde bulunur. Küçük bir kese şeklindeki utrikulun orifisi verumontanumun merkezindedir. İki ejakulator kanalın orifisleri bu orifisin yanlarına açılırlar. Utrikulun boyu 1-5 mm arasındadır, fakat 11 mm kadar olabileceği de bildirilmiştir. Wolf kanalından orijini alan prostatik loblar androjen stimülasyonu, Müller kanalından kaynaklanan prostatik utrikul ise östrojen stimülasyonu altında gelişir (13).

5.2. Büyüme ve Gelişimi

İnsanda prostatın histolojik olarak büyüme ve gelişimi 3 dönemde incelenebilir;

- 1- Doğumdan önce ve yenidoğanda,
- 2- Pubertede,
- 3- Gelişim yaşlarında. (14).

Gebelik esnasında ve doğumdaki prostatın gelişmesinde histolojik çalışmalar esas alınmıştır. Gelişim esnasında prostat tubuluslarında önemli derecede sayı artışı vardır ve bu hayatın ilk ayında devam eder. Sonradan zaman içinde gerileme görülür. Sekresyon kapasitesi gebeliğin son haftalarına kadar artarak devam eder. Bu aşamada tüp lümenlerinin bir çoğunda konjesyonla birlikte sekret yapımı gözlenir.

Prostatın histolojik incelemesinde, özellikle duktal epitel, verumontanum ve utrikulda squamöz metaplazi belirgindir. Doğumdaki bu tablo, 6-7. haftalarda gözden kaybolur. Puberte öncesinde prostatta yaygın duktal sistem hiperplazisi vardır. Swyer hiperplazi gelişmesinin sadece prostatın santral bölgesinde bulunduğunu söyler. Gelişim çağlarında prostatik duktus tomurcuklarının uçları daha çok açıklık göstermektedir. Bu dönemde bezdeki stromal komponent, epitelyal komponentten daha fazladır (14).

Prostatın 1- 10 yaşları arasındaki ortalama ağırlığı 1.4 ± 0.4 gramdır (15). Pubertede gelişim stimülasyonuna bağlı olarak kanalların uçlarında genişlemeler görülür ve uzun kolumnar epitelyumlu alveoller gergin hale gelir. Bu esnada hücrelerde sekretuar aktivite bulunduğu kabul edilmektedir (14).

Pubertedeki prostat dokusunda epitel yapı, stromal yapıdan fazladır. İnsanlarda 11-20 yaşlarında prostatın ortalama ağırlığı 10.8 ± 3.8 gramdır. Hayatın ikinci ve üçüncü on yılında prostatta alveoli sayısındaki artışa uygun, boyutlarda da

artış meydana gelmektedir. Üçüncü on yılda alveol epitel kıvrımlarında artış görülür. Hayatın beşinci ve altıncı on yılında ve daha sonraki devrelerde bu kıvrımlı görünüm azalır, kistik dilatasyon eğilimi ortaya çıkar. 20 yaşından sonra prostatik alveolide genellikle amilaz cismi artar. 21-30 yaş grubunda prostatın ortalama ağırlığı 18 ± 4 gramdır. 60 yaşına kadar sadece birkaç gram artış görülür. 60 yaşlarında prostatın ağırlığı giderek artar, 71-80 yaş grubunda 30 ± 1.3 gram ve 81-90 yaş grubunda ise 30.8 ± 2.8 gram olmaktadır (14, 15).

5.3. Anatomi

Erkek genital sisteminin en büyük aksesur bezidir. Yaklaşık 3 cm yüksekliğinde, 4 cm genişliğinde ve 2 cm kalınlığında iri bir kestane büyüklüğünde olan bu organ, yaklaşık 20 gr ağırlığındadır. Prostat, embriolojik olarak içinden geçen üretranın mukoza ve kas tabakasından menşeyini alır. Bu nedenle büyük bölümünü bez dokusu küçük bölümünü kas ve bağ doku oluşturur. Bu oran yaşa göre değişir. Pelvis boşluğunda bulunan prostat, symphysis pubis'in arka tarafında, rektumun önünde, diafragma ürogenitale'nin yukarısında ve mesane'nin de aşağısında bulunur. Prostat'ın 'basis prostate' denilen tabanı, 'apeks prostate' denilen tepesi ile 'facies anterior', 'facies posterior' ve 'facies inferolateralis' denilen üç yüzü bulunur. Apeks prostate, aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale'nin üst yüzeyine oturur. Prostat'ın posterior yüzü ile rektum arasında gevşek bir bağ doku bulunur. Anüs'den yaklaşık 4 cm yukarıdadır. Bu gevşek bağ doku nedeniyle, rektal tuşe ile rektum duvarı üzerinde rahatlıkla hareket ettirilebilir. Prostat kanseri vakalarında bu duvar oynatılamadığı gibi arka yüzde bulunan olukta hissedilemez. Facies anterior ile symphysis pubis arasında yaklaşık 2 cm mesafe vardır ve bu aralıkta Santorini ven pleksusu ile yağ doku bulunur. Belirgin olan facies inferolateralis'i musculus levator ani'nin ön kısmı örter, ikisi arasında da bir ven pleksusu vardır.

Prostatı dış taraftan 'kapsüla prostatika' denen fibröz bir kapsül sarar. Bu kapsül bir çok bölme göndererek prostatı 40-50 lobçuğa ayırır. Bu lobcukların bir kısmının kanalları birleşerek, bir kısımda müstakil olarak 15-20 delikle sinus prostatikus'a açılır. Kapsüla prostatika kısmen vaskülerdir ve arka bölümünde damarsızdır. Bu kapsülünde dıştan fascia pelvika'dan gelen gevşek bir tabaka sarar.

Kapsüla prostatika ile bu tabaka arasında pleksus prostatikus denilen bir ven ağı bulunur. Bu ven ağı prostatın her iki yanında ve alt kısmında bulunur.

Prostat'ın içinden üretra maskulina ve duktus ejakulatorius geçer. Üretra, prostatın ön 1/3 ü ile orta 1/3 ünün birleşme yerinde seyredir. Duktus ejakulatorius ile arka yüzün üst kısmından girerek pars prostatika üretra'nın orta kısmına açılır.

Arterleri: A. iliaca internanın dalları olan a.vesicalis inferior ve a.rectalis media'dan beslenir.

Venleri: Prostat'tan çıkan venler prostatın alt ve yan taraflarında pleksus prostatikus denilen bir ağ oluşturur. Bu ven ağı kapsüla prostatika ile fasial kılıfı arasında bulunur ve v.iliaca interna'ya drene olur. Ayrıca pleksus vesicalis ve pleksus vertebralis ile de bağlantısı vardır.

Lenf drenajı: Başlıca nodi lymphatici iliaci interni ve nodi lymphatici sacrales'e drene olur. Arka bölümden ayrılan bir kısım lenf damarları mesanenin lenf damarları ile birlikte nodi lymphatici iliaci eksterni'ye açılır.

Sinirleri: Parasempatik lifleri n.splanchnici pevici den (S 2-4) ,sempatikleri ise pleksu hypogastricus inferior'dan gelir (16).

5.4. Histoloji

Erişkinde normal prostat, fibromuskuler bir stroma içinde 30-50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Gland lümeni ise 40 micron ile 2 mm arasında değişen çapa sahiptir. Glandüler kompeneti ise duktus ve asini yapıları meydana getirir. Duktus kompenenti de iki bölümde ele alınır.

1-) Major (large , primer , eksretuar),

2-) Minör (sekonder , periferal) (3).

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

A-) Epitelyal Hücreler:

4 temel hücre grubu bulunmaktadır.

1-) Sekretuar Hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve prostat spesifik antijenin (PSA) sentezlendiği

hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Ultrastrüktürel olarak 4 tipi vardır;

- (a) immatür inaktif hücre,
- (b) matür aktif hücre,
- (c) matür inaktif hücre veya istirahat hücresi,
- (d) dejenere hücre.

Sekretuar hücreler, granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Sekretuar hücreler farklı olarak, keratin ve vimentin ortak boyanması gösterirler. Keratin 8 ve 18 e karşı pozitif antikör yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir (17). Prostatik sekresyon nötral mukosubstantlardan oluşur. Prostat adenokarsinomlarında sekresyon nötral ve asidik olmak üzere miktardır (3)

2-) Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Bunlar sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 (17), keratin 34βE12, CK8.12, 312 C8-1 ve güçlü olarak da antikeratin antibody 903 ile boyanır. Fokal olarak androjen reseptörleri ile güçlü boyandıkları gösterilmiştir (3). Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (18). Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca, skuamöz, değişici ve müsinoz epitele dönüşme yetenekleri vardır.

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

4-) Nöroendokrin Hücreler: Normalde prostat bezlerinde az sayıdadırlar. İlk kez Pretl tarafından tanımlanmışlardır . Bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler. Ayrıca bu hücreler PSA ortak boyanması gösterirler. Bu da bize tarif edilen hücrelerin sekretuar hücrelerden orijin aldığını düşündürmektedir. Fakat bu hücreler androjen reseptörü yönünden negatiftirler (3, 19).

B-) Stroma :

Stroma, fibröz ve muskuler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30-70 ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Kapsül, glanda sıkı sıkıya yapışmıştır ve kollikulis seminalis düzeyinin altında, krista üretralis içinde lateral

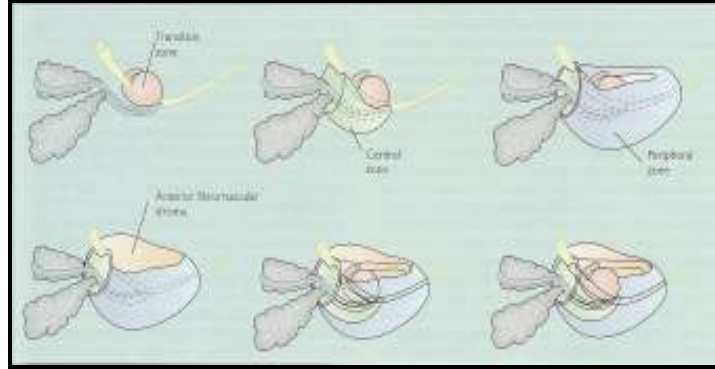
kitleleri birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Muskuler doku esas olarak düz kasdan yapılmıştır. Üretranın ventralinde bir düz miyosit tabakası fibromuskuler septum içindeki esas kas kitlesiyle birleşmek üzere kıvrım yapmaktadır. Ek olarak, bu yapının anteriorunda hilal şeklinde bir çizgili kas transvers olarak, derin perineal pošta inferiora doğru üretral sfinkter ile devam etmektedir. Buradan çıkan lifler, kollajen liflerle lateralde kapsüle yapışır. Diğer kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromuskuler septumlar ve krista üretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından inerve edilen bu kasın, krista üretralisi geriye, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünülmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda üretraya atılabilir ve dolayısıyla ejakülasyon öncesi dönemde bu bölge, seminal sıvıyı (3-5ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (3, 20, 21).

5.5. Zonal Anatomi

Home 1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral loptan oluştuğu düşünülmekteydi. 1912 de Lowsley, embriyolojik bulgular doğrultusunda 2 yan, 1 arka ve 1 orta lob olmak üzere 5 prostatik lobun olduğunu savumuştur. Bu görüş 50 yıl boyunca kabul gördü. 1954 te Fransk zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal'de 1968 de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (12, 22). McNeal'e göre, prostat, anterior fibromuskuler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferel zondan oluşmaktadır. Transizyonel zon ve santral zon arasındaki ayrımı yapmak zordur ve patologlar tarafından çoğu defa bu ayrım yapılamamaktadır. Benign hiperplazi transizyonel zondan, karsinom ise çoğunlukla periferel zondan gelişmektedir. Ancak unutulmaması gereken nokta hem benign hiperplazinin hemde karsinomun bütün zonlardan köken alabileceğidir.

Transrektal ultrasonografik olarak prostat glandüler ve nonglandüler olarak iki bölgeye ayrılabilir. Glandüler elementler Mc Neal'in transizyonel, santral ve periferel zonlarında yer almaktadır. Nonglandüler elementler ise anterior fibromuskuler stroma, preprostatik ve eksternal sfinkterden oluşmaktadır. Glandüler yapı prostatın 2/3 ünü stroma ise 1/3 ünü oluşturmaktadır. Glandüler yapının % 70-80 i periferel zon yerleşimlidir. Santral zon ve periferel zon glandüler komponentin yaklaşık olarak %95

ini içerirler. Geriye kalan %5-10 luk dilimde transizyonel zon, komşu üretra ve verumontanum da yer almaktadır (12).



Resim 3 : Prostat bezinin zonal anatomisi (12).

5.6. Prostat Bezinin Fonksiyonu

Prostat bezi sitrat iyonları, kalsiyum, fosfat iyonları, bir pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içeren ince, süte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vasa deferensle eşzamanlı olarak kasılırlar. Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kitlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkalik özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için çok önemli olabilir. Çünkü, vasa deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asidik özelliktedir. Bu nedenle, spermin fertilité özelliği baskılanabilir. Ayrıca, kadının vajinal salgıları da asidiktir (pH=3.5-4.0). Sperm, ortam pH'sı 6.0 ile 6.5' a ulaşana kadar optimal hareketliliğini göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğinin artması olasıdır (23).

5.7. Prostat Kanseri Etiyopatogenezi

PCa nedeni olarak, hava kirliliği, kadmiyum gibi çeşitli çevresel faktörler, kronik prostatit gibi enfeksiyonlar ve bazı virüsler suçlanmıştır. Ancak, hiçbirinin kesin olarak prostat kanserine yol açtığı kanıtlanamamıştır. PCa ların heterojenitesi, etyolojide tek bir faktörden çok, multifaktöriyel kaynaklı olduğunu göstermektedir. Tarama testlerine bağlı olarak yeni olguların teşhisinde ve insidansında artma beklenmektedir (24, 25).

PCa olgularının %95 i 45-89 yaş arasında teşhis edilmektedir. Ortalama tanı konulma yaşı 72 dir. Erkeklerde PCa epidemiyolojisi, kadınlardaki meme kanserine benzerlik gösterir. Her iki kanser de kendi cinslerinde en çok teşhis edilen kanser türleridir ve akciğer kanserinden sonra en çok ölüme yol açan kanserlerdir.

Bu tümörler erken dönemlerde hormon bağımlı olup insidansları yaşla birlikte dramatik olarak artmaktadır. Kadınlar ve erkekler pozitif aile öyküsüne sahip iseler, bu hastalıklara normal popülasyona göre daha sık ve daha erken yaşlarda yakalanmaktadır. PCa hastalarının yaklaşık yarısı tanı konulduğunda metastatik evrede olmaktadır ve dolayısıyla kür şansının olmadığı evrededir. Erken evrede saptanan vakalarda kür şansı yüksektir ve sağlık politikaları açısından bakıldığında maliyetleri oldukça düşürücüdür. Başarılı kanser önleyici çalışmalarının geliştirilebilmesi hastalığın etiolojisini anlamak ve kanser oluşumuna katkıda bulunan faktörler hakkında bilgi sahibi olmak ile daha da hızlanacaktır (25, 26).

5.8. Tümör Biyolojisi

Kanser, hücrelerin şekli, büyüklüğü ve çekirdeğinde önemli değişikliklere yol açan yapısal bir düzensizlik ile karakterizedir. Hücresel yapıdaki bu belirgin farklılaşma pleomorfizm olarak adlandırılır. Hücrelerin lipid yapıları ve eriyebilir özellikteki kısımları uzaklaştırıldıktan sonra geride kalan doku, matriks sistemi adını alır ve birbirine bir ağ şeklinde geçmiş olarak bulunan hücresel bir iskelet sistemidir. Bu yapıda ortaya çıkan değişiklikler pleomorfizmden sorumludur. Hücresel matriks sistemi oldukça dinamik bir yapıdır ve hücre içi kemo-mekanik hareketlerden olduğu kadar hücrenin tamamının motilitesinden de sorumludur. Kanser hücreleri canlı iken izlendiklerinde bunların oldukça dinamik oldukları ve hareket yeteneğine sahip oldukları görülür. Bu ise kanser hücrelerinin çevre dokuya invazyon veya uzak metastaz yapmalarına olanak sağlar. Bu nedenle hücre motilitesi kanser hücrelerinin önemli bir fenotipik özelliği olup bu hücreleri normal hücrelerden ayırd eden ve ölümlü sonuçlanan metastatik yeteneğin ortaya çıkmasına yol açar (27).

Kanser hücrelerinin diğer önemli fenotipik özelliği gen ekspresyonunda ortaya çıkan büyük değişikliklerdir. Tanı konulduğunda çoğu kez aynı tümör içerisindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresel heterojenite

görülebilmektedir. Genetik yapıda görülen bu olağanüstü karışıklığa 'pleiotropizm' adı verilmektedir. Tümör hücrelerinde görülen bu heterojenite kanser dokusunun çok farklı yeteneklere sahip olmasını ve en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar (27, 28).

Sonuç olarak, multisellüler bir organizmada karsinogenez sonucu oluşan ve yukarıda belirtilen fenotipik özellikler, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik hasarlar ile bunların kombinasyonlarından dolayı ortaya çıkar. Karsinogenez olayı temel olarak 3 aşamada gerçekleşir;

- 1-) Başlangıç,
- 2-) Yerleşme,
- 3-) İlerleme.

Önemli olan sorulardan bir tanesi, bu karsinojenik ajanlar tarafından oluşturulan değişikliklerden etkilenen hedef moleküler yapıların neler olduğudur. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar bu hedefin iki ana gen grubu olduğunu göstermektedir. Bunlar;

- 1-) Protoonkogen / onkogen ve,
- 2-) Tümör süpressör genlerdir.

Bu genler normalde hücreler içinde zaten mevcuttur. Fakat karsinojenik süreç içinde bunların aktive (onkogen) yada inaktive edilmeleri (tümör baskılayıcı gen) gerekmektedir.

Kanser gelişiminin ilk aşaması oldukça yaygın bir olay olup sıklıkla spontan olarak da ortaya çıkabilir. Hücre siklusunda normal şartlarda DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan ve tamir sistemleri tarafından farkedilmeyen DNA yapım hataları (spontan mutasyonlar) vardır. Oldukça yüksek olan bu mutasyon oranına rağmen kanser gelişiminin nadir görülmesi, neoplastik olayın pek çok aşamaya gereksinim göstermesinden dolayıdır (29, 30).

Tümör gelişiminde ikinci aşama olan 'yerleşme' safhasında ise, daha ziyade gen ekspresyon anormallikleri dikkati çekmektedir. Onkogenler, geniş tanımı ile; hücrelerden eksprese edildiklerinde dominant biçimde malign fenotipin ortaya çıkmasına yol açan genlerdir. Yani onkogenler, hücrelerin çoğalması yönünde uyarıcı etkiye sahiptirler. Tümör baskılayıcı genler ise, tam tersine çoğalmayı inhibe edici

etkiye sahiptirler. Bugünkü bilgilerimizin ışığı altında kanser hücresinde birden fazla ve birbirini izleyen mutasyonların ortaya çıkışının tümör oluşumunun esasını teşkil ettiği düşünülmektedir (31, 32).

Mutasyon sonucu normal reseptöre göre bir bölümü eksik bir reseptör sentez edilmekte ve reseptöre bu bağlanacak büyüme faktörü olmasa bile reseptör devamlı aktif halde bulunmaktadır.

Büyüme faktörü reseptörlerinin devamlı olarak dışarıdan (ekstrasellüler ortamda bulunan büyüme faktörleri ile) yada mutasyon sonucu ortaya çıkan değişiklikler ile otonomik olarak uyarılması sonucunda hücre içi ikincil haberci sistemleri çekirdeğe sürekli uyarılar taşıyarak hücreyi devamlı olarak çoğalma yönünde aktive ederler. Bu türden bir otokrin uyarı sistemi (autocrin stimulatory loop) ürogenital sistem tümörlerinde kontrol dışı çoğalmadan sorumlu mekanizma olarak sıkça karşımıza çıkmaktadır (33-35).

Bu otokrin mekanizma ile PCa hücreleri, androjenlerin yokluğunda bile çoğalmaya devam edebilirler. Onkogenlerin reseptör dışı hücresel mekanizmalar ile malign transformasyon oluşturmasının en iyi örneklerinden bir tanesi **Ras** onkogenidir.

Ras ailesine üye hücresel onkogenler (H-ras, K-ras, N-ras) aşırı eksprese edildiklerinde ya da mutasyona uğradıklarında hücresel transformasyona yol açarlar ve pek çok malign olaydan sorumlu tutulmuşlardır (36). Ras p21 onkoproteininin özellikle ileri evre prostat kanserinde aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu protein intrasellüler uyarı iletim sisteminin bir parçasıdır. Malign dokunun aksine normal prostat dokusunda yada benign prostat hiperplazisinde bu onkoproteine rastlanılmamıştır (36, 37). Ayrıca H-ras onkogeninin varlığının prostat kanserinde genetik instabiliteyi ve metastatik potansiyeli önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Yani bu onkogen ve protein ürünü tümör davranışı açısından büyük önem taşımaktadır.

c-myc protoonkogeni, kısa ömürlü transkripsiyon faktörünün yapımından sorumludur. Bu protein hücre bölünmesini uyarırken diğer genetik bölgeleri de kontrol ederek hücrenin büyümesinin durdurulmasına engel olur. Bu proteinin genetik mutasyon sonucu aşırı yapımı yada yapısal değişiklikler nedeniyle aktif hale gelmesi

ile hücreler kontrol dışı çoğalmaya başlar. İnsan prostat kanserinin yaklaşık %67 sinde c-myc protoonkogenin aşırı ekspresyonu saptanmıştır (38).

Ayrıca prostat kanserinin de içinde bulunduğu çok sayıda kanser türünde uyarıcı özellikte bir peptid büyüme faktörü olan TGF' nin (Transforming Growth Factor) aşırı derecede eksprese edildiği gösterilmiştir. Normal hücrelerde büyümeyi ters yönde etkileyen bu proteine karşı kanser hücreleri dirençli hale gelmişlerdir.. Ayrıca bu faktör anjiogenezisi uyarır ve kuvvetli bir immün baskılayıcı olarak tümör hücrelerinin vücudun immün mekanizmalarından daha az etkilenmesini sağlar (39, 40). PCa gelişimindeki genetik immün mekanizmalar aşağıda daha detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

6.PROSTAT KANSERLERİ GELİŞİMİNDE GENETİK VE HORMONAL MEKANİZMALAR

6.1. Hücre Yenilenmesi

Normal prostatik glandüler hücreler düşük ve dengelenmiş hücre proliferasyonu ve ölümü hızına sahiptirler. Bu dengeli bir durum meydana gelmesini sağlar ve hücrelerin yenileriyle değiştirilmesi için gerekli süre yaklaşık 500 gün civarındadır. Bu hücrelerin yüksek dereceli (high-grade) prostatik intraepitelyal neoplastik (PIN) hücrelerine dönüşmesi muhtemelen prekürsör bir lezyondur. PCa ya doğru daha ileri dönüşüm, hücre ölüm hızındaki azalma ile birlikte görülmektedir; kanseröz lezyonlarda iki katına çıkış zamanı (doubling time) 33 gün ile 126 gün arasında değişmektedir (25).

6.2. Mutasyonlar

Tüm PCa ların %9 u ve 55 yaş altındaki olguların yaklaşık %45 inde mendelian geçiş özelliğinden söz edilmektedir, bu veri de kanser yatkınlığını açıklamaktadır. Bu çalışmalar PCa nın başlangıç dönemlerinde bu mutasyonunun önemli olabileceğini düşündürmektedir. Belki de bu gen erken yaşta görülen PCa oluşmasına katkıda bulunuyor olabilir (41).

Androjen reseptörlerinin androjenlere cevap gücü, bu genin 5' promotor bölgesinde yerleşmiş olan CAG mikrosatellitlerinin uzunluğu ile ters orantılıdır. Germ

hattındaki mikrosatellitlerin boyu kısa olduğunda, hücre androjene daha çok cevap verir; böylece büyüme hızlanır. Siyah erkeklerde kısa CAG allelleri beyazlara göre yüksek prevalanstadır ve PCa olan beyaz erkeklerde kısa alleller kontrol vakalarıyla karşılaştırıldığında daha sık görülür (42).

6.3. DNA Metilasyonu

CAG nükleotid adacıklarının zengin olduğu genomik alanların hipermetilasyonu genin inaktivasyonuna neden olur. 17. kromozomun uzun kolunun hipermetilasyonu bu alanda yerleşmiş bir tümör supressor geninin inaktivasyonuna yol açabilir. Glutasyon S-transferaz pi geninin promotor bölgesi DNA'yı serbest radikallerin hasarından koruyan bir detoksifikasyon enzimini kodlar. PCa dokusunda bu bölge metillenir ve inaktive edilir. Normal dokuda ise böyle bir durum söz konusu değildir (25, 43).

6.4. Tümör Supressor Genleri ve Onkogenler

Çeşitli tümör supressor genleri üzerine yapılan çalışmalarda 8p, 10q, 13q, 16q, 17p ve 18q kromozomlarında yerleşmiş bulunan tümör supressor genlerinin delesyonu gösterilmiştir. Klinik olarak lokalize PCa olan hastaların %70' inden fazlasında kromozom 8p22' de delesyonlar gösterilmiştir (44). Lokalize hastalığı olan olguların %36 sında ve metastatik tümör tesbit edilen hastaların %60 ında kromozom 16q delesyonu gösterilmiştir. Bu bölge, tümör supressor geni olan E-cadherin' e ait bölge olarak kabul edilmektedir. E-cadherin; bir hücre yüzey molekülüdür. Epitelyal hücreler arası ilişkiyi ve adhezyonu sağlar. Bu proteinin ekspresyonunun kaybı artmış invaziv potansiyel ile koreledir (25, 45).

Japon erkeklerinde *ras* onkogeninin mutasyonlarının tümörlerin yaklaşık %25 inde bulunduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (46).

Retinoblastoma geni 13q' da yerleşmiştir ve kaybı PCa ların yaklaşık %25 inde rol oynamaktadır (25). p53 geni Kromozom 17p' bölgesinde yerleşmiştir. p53 geninin kodladığı protein hücre siklusunu G1 safhasında durdurur, böylece bu ara DNA' nın tamirine izin verir. Bu gen inaktive olursa DNA hasarlarının tamiri için gerekli zaman ortadan kalkmış olur . Bu ortam mutasyon ve proliferasyona müsait bir ortamdır.

p53 mutasyonları düşük dereceli, klinik olarak lokalize kanserlerde sık değildir. Ancak %50 yi aşan oranda yüksek dereceli, metastatik tümörlerde mutant p53 görülmektedir. Bu gendeki mutasyonların hormona dirençli hastalığa dönüşüm ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (25).

p27 siklin ve siklin bağımlı protein kompleksini inhibe eder. PCa larda gleason skor, invazivlik ve anoploidi arttıkça salınım artar (3).

Her-2-neu gen amplifikasyonu PCa ların 1/3 ünde görülür ve tümör grade, stage ve nondiploid DNA içeriği ile koreledir (3).

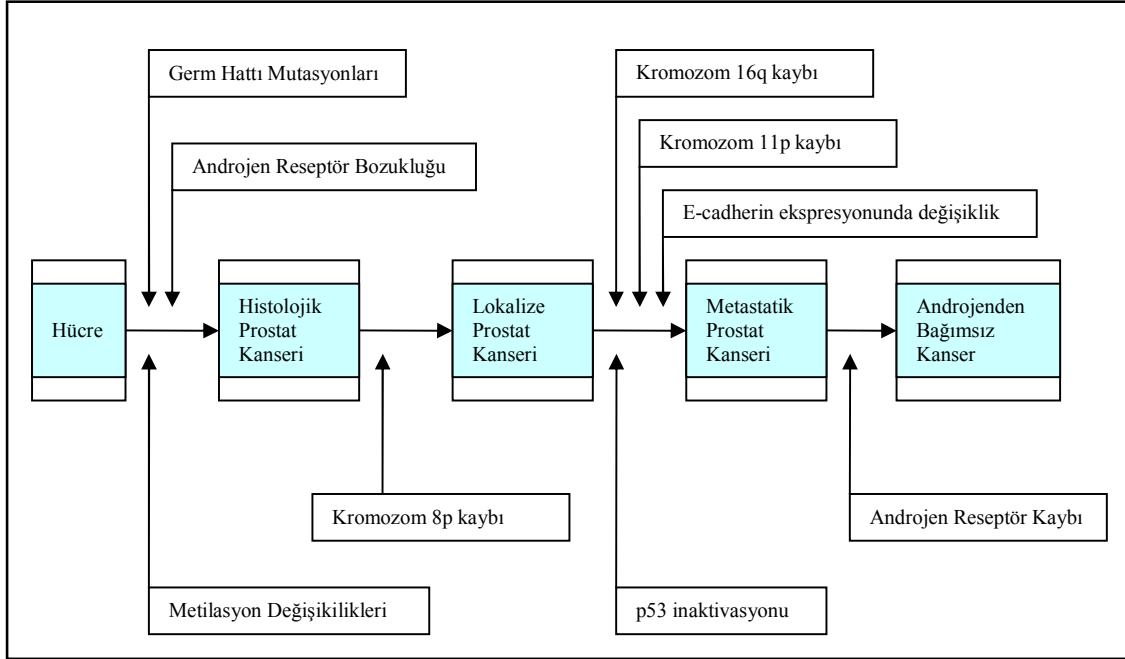
bcl-2 gen ailesinden (bcl-2, bcl-x ve mcl-2) PCa larda artar (3).

Telomeraz aktivitesi PCa larda benign dokulara göre belirgindir. Tümör stage, grade ve ploidaden bağımsızdır (3, 47).

6.5. Androjen Reseptör Mutasyonları

Prostatik büyüme için baskın uyarıcı testosterondur. Dihidrotetosteron (DHT) en aktif intrasellüler androjendir. Testosteronun çoğu testisler tarafından üretilir ve dolaşımdaki androjenlerin %10 undan daha azıda adrenal gland tarafından üretilmektedir. Prostat bezinde testosteron hücre içine diffüze olduktan sonra 5- α redüktaz ile DHT' ye indirgenir. Androjenlerin normal prostat gelişimindeki önemini destekleyen bir bulgu da konjenital androjenik rezistans sendromlarında prostatik büyümenin yetersizliğinin yada yokluğunun görülmesidir (48).

Androjen reseptörlerindeki mutasyonlar primer tümörlerde tanımlanmaktadır. Bununla birlikte kemik iliği dokusundan androjen bağımsız metastatik hücrelerin elde edildiği hastaların yaklaşık %50 sinde androjen reseptörü mutasyonunu görülmüştür. Androjen reseptöründeki bu mutasyonun, PCa hücrelerinde androjen ablasyonunu takiben selektif büyüme avantajı sağladığı düşünülmektedir. Bu mutasyonlar androjen reseptörünün diğer büyüme faktörlerine cevap vermesini sağlıyor olabilir. Bu faktörler arasında insulin benzeri büyüme faktörü-I (ILGF-I) ve keratinosit büyüme. faktörü sayılabilir. Bu büyüme faktörleri mutant androjen reseptörüne bağlanıyor olabilir ve sonuçta hücreyi androjene dirençli hale getirebilir (25).



Tablo 1: Yukarıdaki şekilde prostatik epitel hücrenin metastatik, androjen-bağımsız bir kanser hücresi haline dönüşümüne kadar geçirdiği progressif süreç görülmektedir (25).

6.6. Büyüme Faktörleri

Mutasyona uğramış androjen reseptörlerini aktive etmedeki potansiyel rollerine ek olarak büyüme faktörleri, normal ve kanseröz prostat dokusu büyümesinin kontrolüne katkıda bulunmaktadır. TGF- β , EGF, Fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve nöroendokrin peptidlerin hepsi prostat epitelyal hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve invazivliğini de düzenleyicidir. Düzenlenimde bu büyüme faktörlerinin etkileri epitelyal hücreler ile onların etrafındaki stromal hücreler arasındaki etkileşimler ile olur (49, 50). Prostatın stromal veya mezenkimal hücreleri birçok büyüme faktörü üretmekte ve bunlar parakrin olarak epitelyal hücrelere etki etmektedirler. Yapılan çalışmalarda, kemik hücreleri prostat hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eden büyüme faktörleri ürettikleri ve prostat hücrelerinin de kemik formasyonunu stimüle edici faktörleri salıverdikleri gösterilmiştir. Böylece PCa' nın metastaz yapmak için neden kemik dokuyu tercih ettiği açıklanabilir (24, 51).

7. PROSTAT KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

7.1. Yaş

PCa gelişimindeki en önemli risk faktörü yaştır. 50 yaşından sonra PCa'nın görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. İnsidans ve mortalite oranları yaş gruplarında yaklaşık olarak yakın değerlerde artış göstermektedir. Özellikle yaş ortalaması artan batı toplumlarında PCa'nın önümüzdeki yıllarda daha da sık görüleceği tahmin edilmektedir (25). PCa'nın %95'i 45-89 yaşlar arasında görülür. Tanı sırasında medyan yaş 72 olarak belirlenmiştir. PCa genç yaşlarda görüldüğünde daha hızlı progresyon göstermektedir (52).

7.2. Aile Öyküsü

Çesitli çalışmalarda yakın akrabalarında PCa olan erkeklerde hastalığın insidansının artmış olduğu bildirilmektedir (41). Erken başlangıç gösteren PCa'nın otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir yüksek risk alleleline bağlı olabileceği, bu hastaların tüm PCa'lı hastalar içinde yaklaşık %9'luk bir oranı, ortalama yaş altındaki hastalar içinde de yaklaşık %45'lik bir grubu oluşturduğu bildirilmiştir. Bir erkeğin PCa'ya yakalanma riski, bu hastalıktan etkilenen yakınlarının sayısına ve kanser başlangıç yaşına bağlıdır (41).

Birinci dereceden akrabasında PCa olan bir erkekte bu hastalığın gelişme riski 3-4 kez artmaktadır. Eğer birinci dereceden iki akrabasında PCa mevcut ise risk 5-6 kat artmaktadır (53). Ailede meme ve kolon kanseri bulunmasının PCa açısından bir risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.

Thiessen, meme karsinomu olan kadınların akrabalarında PCa insidansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (54). PCa'lı hastaların %2'sinde aile öyküsü mevcuttur. PCa'lı hastaların ailelerinde sık olarak p53 ve Rb tümör supressor genlerinde kayıp izlenmektedir. PCa'larda yapılan sitogenetik incelemelerde 1, 7, 8, 10, 16 ve Y kromozomlarında yapısal ve sayısal anormalliklerin olduğu saptanmıştır. Trisomi 7 ve Y kromozom kaybının en sık rastlanılan anomali olduğu belirtilmiştir (55).

7.3. Irk

Klinik olarak belirgin olan PCa ların ırklar arası insidansında farklılıklar vardır. Klinik olarak PCa nın insidansı ve mortalitesi doğu ırklarında düşüktür buna karşılık İskandinav kökenlilerde daha yüksektir. ABD' de yaşayan siyah erkeklerde hastalığın insidansı beyaz ırka göre daha yüksek bulunmuştur. Siyah erkeklerde hastalık daha geç evrede teşhis edilmekte ve sağ kalım oranları daha düşük görülmektedir. Tüm evreler için 5 yıllık sağkalım oranı siyah erkekler için %62, beyaz erkekler için ise %72 dir. (25). Uzakdoğuda yerleşik bulunan fertleri için sarı ırka ait değerler, siyah ve beyaz ırk arasındadır. Batı ülkelerine yerleşen Uzakdoğulularda hastalık insidansı anavatanlarında yaşayan toplumlarına göre biraz daha yüksek saptanılmıştır (1, 25).

7.4. Diyetle Alınan Yağ Miktarı

Diyetle fazla yağ alınmasının PCa ya yakalanma riskini arttırdığına dair görüşler tartışmalıdır. Diyetle alınan yağın, seksüel hormonların üretimini değiştirerek PCa oluşma riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Bu teoride yalnızca diyet yağına değil A, D, E vitaminlerine ve çinko gibi eser elementlere de değinmektedir. Çeşitli çalışmalarda diyetle alınan yağ miktarı ile yüksek ve düşük risk bölgeleri arasındaki ilişki incelenmiş ve total yağ alımının PCa dan ölüm oranıyla korelasyon gösterdiği ve aradaki ilişkinin de meme karsinomu ile yağ alımı ilişkisine benzediği görülmüştür (25, 26). Örneğin; Japonların geleneksel yiyeceklerinde yağ oranı düşüktür, Japon erkeklerinde PCa görülme sıklığı oldukça düşüktür. Beslenme alışkanlıkları batılılaşan Japon erkeklerinde hastalığa yakalanma oranını yükseltmektedir. ABD' ye yerleşen Japon'larda PCa insidansı, Japonya'da yaşayanlara göre daha yüksektir (25). Yine bazı çalışmalarda yüksek yağ tüketimiyle PCa arasında ilişki olduğu iddia edilirken (56), bazılarında ise bu ilişkiyi destekleyecek bulgu saptanamamıştır (57).

7.5. Hormonlar

Testosteron normal prostat epitelinin büyümesi için gereklidir. Erken evre PCa endokrin bağımlı gibi görünmektedir. PCa gelişimiyle steroid hormonlar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, yağsız ve liften zengin beslenmenin erkek seks hormonları metabolizmasını etkileyerek dolaşımdaki

testosteron düzeyini azalttığı bilinmektedir. PCa lı hastalarda testosteronun dolaşımdaki yüksek seviyeleri devamlı olarak gözlenmemektedir. Ancak diğer hormonların özellikle de prolaktin ve östrojenin prostat bezi metabolizmasında henüz tanımlanmamış roller oynadıkları düşünülmektedir (25).

Genç siyah ırk erkeklerde dolaşımdaki testosteron düzeyi beyaz ırk yaşlılarına göre %15 daha yüksektir ve bu fark da siyah ırkta PCa ya yakalanma riskinin daha yüksek olmasını açıklamaktadır. PCa lı vakaların yaklaşık %15 i östrojene dirençlidir. Bu durumda PCa gelişimindeki hormonal teoriyi zayıflatmaktadır (25).

Huggins ve Hodges'in 1941 de metastatik PCa lı hastalarda kastrasyonun veya östrojen uygulamasının kanserde regresyona yolaçtığını ortaya koymalarını takiben yapılan bir çok gözlem androjenlerin PCa gelişimine etkisi olduğunu düşündürmüştür (58).

7.6. Vazektomi

Giovanucci ve arkadaşları yaptıkları retrospektif ve prospektif geniş çalışmalarda vazektominin PCa ya yakalanma riskini 1,2-2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Özellikle 35 yaşın altında uygulandığında riskin daha yüksek olacağı vurgulanmaktadır. Bu bulgular çok yoğun bir şekilde tartışılmıştır. Howards ve arkadaşları ise bu ilişkideki biyolojik açıklamaların yetersiz olduğunu öne sürmüşlerdir. Sidney ve arkadaşlarının 1987 de, Rosenberg arkadaşlarının da 1994 te yaptıkları diğer çalışmalarda PCa ile vazektomi arasında ilişki bulunamamıştır. Eğer vazektomi, artmış PCa riskiyle ilişkili ise de, bu risk düşük görülmektedir (4, 25).

7.7. Kadmiyum Alımı

Kadmiyum sigara dumanında ve alkalin pillerde bulunan bir eser elementtir. Kaynak ve elektro kaplama işlerinde çalışanlar bu elemente yüksek seviyelerde maruz kalma riski taşırlar. Kipling ve Waterhouse tarafından 1967 de, 1976 da Lemen ve 1990 da Elghany' nin yaptıkları çalışmalarda PCa ile kadmiyum alımı arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Kadmiyumun çinko ile etkileşerek PCa riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Çinko multiple intrasellüler metabolik yollarda görevli bir eser elementtir ve prostat bezi dokusunda yüksek miktarlarda bulunur (4, 25).

7.8. Vitamin A Alımı

Vitamin A, yağda çözünen bir vitamindir ve epitelyal hücrelerin normal diferansiasyonu, fizyolojik büyüme, görme fonksiyonu ve üreme için esansiyeldir. Deneysel model sistemlerinde vitamin A eksikliğinin çok çeşitli tümörlerin oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve hayvan çalışmalarında retinoid suplementasyonunun deneysel olarak indüklenmiş PCa da azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Bu bulgulara karşıt olarak bazı çalışmalarda Hirayama, Kolonel, Ohno, Mettlin ve Mills artmış vitamin A alımının, PCa ya yakalanma riskini arttırdığını bildirmektedirler. Japonya ve diğer düşük risk bölgelerinde vitamin A'nın esas alım kaynağı sebzelerdir. ABD' de ve diğer yüksek risk bölgelerinde ise vitamin A çoğunlukla hayvansal gıdalardan alınmaktadır. Artmış vitamin A alımıyla birlikte olan PCa'nın belki de daha ön planda artmış hayvansal yağ alımına bağlı olabileceği de düşünülmektedir (25).

Vitamin A ve PCa ilişkisi ile ilgili literatürde oldukça farklı neticeler bildirilmiştir. Graham (59), vitamin A tüketimi ile 70 yaş üzerindeki erkeklerde PCa gelişimi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuş, ancak bu durum daha genç erkekler için gösterilememiştir.

Diğer bazı çalışmalarda ise vitamin A ile PCa riski arasında negatif ilişki belirlenmiştir. Reichmann (60), prospektif bir çalışma ile düşük serum vitamin A düzeyinin yaştan bağımsız olarak PCa riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Mettlin (56) ise yüksek beta-karoten düzeyinin 68 yaş ve altı erkeklerde koruyucu etkisi olduğunu öne sürmüştür.

7.9. Vitamin D Alımı

PCa güneşin çok az görüldüğü Kuzey ülkelerinde, ekvatora yakın olan bölgelerle karşılaştırıldığında çok daha sık görülmektedir (25, 26). PCa mortalite hızı ABD' nde ultraviyole radyasyonla ters orantılıdır ki, bu da vitamin D'nin sentezi için gereklidir. Vitamin D'nin laboratuvar koşullarında kültürdeki PCa hücrelerinin büyümesini yavaşlatıcı etkisi vardır (25).

7.10. BPH

Yeni bilimsel kanıtlar BPH ve PCa'nın birbirlerinden bağımsız olgular olduğunu ileri sürmektedir. Her iki hastalığın yaşlanma ile birlikte sıklığı da artmaktadır. Her iki hastalık için de benzer çevresel etkilere maruziyet söz konusudur. Bu durumu araştırmak için ve her iki hastalığın birbirleri ile ilişkilerini belirlemek amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların tümü yalnızca hasta popülasyonlarının göreceli sıklığını araştırmaya yöneliktir (1).

Albarran ve Dossot'un ilk gözlemleri ve daha sonraları Armenian ve arkadaşlarının çalışmaları PCa'nın BPH lılarda daha sık olduğunu akla getirmektedir. Armenian ve arkadaşlarının geniş bir seri üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 yıl boyunca izlenen BPH lı 345 hastada PCa oranının yaşıt hastalara göre 3.7 kez daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Greenwald ve arkadaşları bu bulguları kabul etmemişlerdir. 838 hasta ve yaşıtı 802 kontrol deneği 11 yıl boyunca izlenmişler ve yapılan çalışma sonucunda PCa insidansını hasta grubunda %2.9, kontrol grubunda ise %3.2 oranında saptamışlardır (1). Bu durum da bir önceki söz edilen çalışma ile ters düşmektedir.

Ayrıca atipik adenomatöz hiperplazi ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) gibi preneoplastik olduğu düşünülen lezyonların, BPH ile PCa arasında bir bağ olabileceğine dair görüşler de mevcuttur (61).

7.11. Enfeksiyöz Ajanlar

PCa lı hastaların eşlerinde serviks karsinomu insidansının arttığı öne sürülmüş ancak bu daha sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir. Cinsel yolla bulaşan, gonore gibi hastalıklarla PCa arasındaki ilişki de spekülattiftir. PCa doku örneklerinde virüslere ve virüs partiküllerine rastlanmıştır. HSV Tip II, SV-40, CMV gibi virüslerin etken olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada da HSV Tip II antikoru, PCa hastalarında %71, BPH lı hastalarda ise %66 pozitif bulunmuştur. RNA viral partikülleri de invitro koşullarda prostat doku kültürlerinde tespit edilmiştir. RNA virüslerinin PCa da onkogen p21 H-ras ürettikleri gözlenmiştir (4).

7.12. Sigara

Sigaranın bir çok kanser ile ilişkisi olmasına rağmen PCa ile ilişkisi kesin olarak ortaya konulamamıştır (4).

8. PROSTAT TÜMÖRLERİNİN SINIFLAMASI

PCa ların %70 i prostatın periferik zonundan, %15-20 si santral, %10-15 ide transizyonel zon kaynaklıdır (1).

Erkeklerde en sık görülen tümördür. Çoğu prostatik asiner hücrelerden gelişen adeno karsinomlardır. Diğer histolojik tipler, %2 den az oranda görülür. PCa ların WHO'ya göre sınıflaması şöyledir (62).

I-) Epitelyal Tümörler

A. Benign

B. Malign

1. Adenokarsinom
2. Transizyonel hücreli karsinom
3. Squamöz hücreli karsinom
4. İndifferansiye karsinom

II-) Non-epitelyal Tümörler

A. Benign

B. Malign

1. Rhabdomyosarkom
2. Leiomyosarkom

III. Sekonder Tümörler

IV. Sınıflandırılmayan Tümörler

PCa ların daha detaylı patolojik sınıflaması da aşağıdaki gibidir; (3).

Karsinomları

A- Periferel duktus ve asinus ("sekonder") adenokarsinomu

B- Büyük duktus ("primer") adenokarsinomu

- 1-) Büyük (prostatik) duktus adenokarsinomu
 - Endometriyal tip (endometrioid) adenokarsinoma
- 2-) Primer transizyonel hücreli (ürotelyal) karsinom
- 3-) Miks adenokarsinoma - transizyonel hücreli karsinoma

C- Diğer mikroskobik tipleri;

- 1 - Nöroendokrin özellikli karsinoma
- 2 - Musinöz (musin-secreting) adenokarsinoma
- 3 - Adenoskuamöz karsinoma
- 4 - Skuamöz hücreli karsinoma
- 5 - Taşlı yüzük karsinoma
- 6 - Adenoid bazal hücreli (adenoid kistik benzeri) karsinoma
- 7 - Bazaloid karsinoma
- 8 - Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma
- 9 - Tubulokistik berrak hücreli adenokarsinoma
- 10 - Sarkomatoid karsinoma

D- Diğer Tümörleri;

Embrional rhabdomyosarkom, Soliter fibröz tümör, Leiomyosarkom, Sinovyal sarkom, Pleomorfik rhabdomyosarkom, Anjiosarkom, Fibrosarkom, Malign fibröz histiositom, Malign mixed tümör, Phyllodes tümör, Wilm's tümör, Yolk sac tümör (Endodermal sinüs tümör), Kistik epitelyal-stromal tümör, Malign lenfoma ve Sekonder (metastatik) tümörler (3).

A- Periferel duktus ve asinus ("sekonder") adenokarsinomu

PCa ların en sık görülen formudur ve prostatta posterior lob yerleşimlidir. Makroskobik olarak tümörü görmek zor olabilir. Tümör gri sarımsı renktedir ve sınırları

net olarak seçilemez. Erken dönemlerde tümör çok küçüktür ve radikal prostatektomi materyallerinde gözden kaçabilmektedir. Mikroskopik olarak çok iyi diferansiye görünümünden anaplastik formlara kadar değişkenlik gösterir. İyi diferansiye karsinomları benign epitelden ayırmak zordur. Tümör morfolojik olarak 4 majör görünüm sergiler ve bu görünümlerin hepsi bir arada görülebilir (3).

1-) *Orta büyüklükteki bezler* ; Tümöral alan, irregüler sınırlı, arada çok az stroma kalacak şekilde birbirleriyle sıkı iştirakli bezlerden oluşur.

2-) *Küçük bezler* ; Bezlerin sınırları düzgün, bezler arasında daha fazla stroma vardır. Bezler arası mesafe orta büyüklükteki bezlere göre daha fazladır. Bez hücrelerinde hiperkromazi, nükleer irilik, nükleolus belirginliği (makronükleolü $\geq 1\mu$) ve atipik mitozlar görülebilir. Fakat bu özellikler küçük gland yapılarında daha belirgindir.

3-) *Kribriform yapılar* ;

4-) *Tek hücre infiltrasyonları* ; mikroskopik görüntüsü memenin infiltratif lobüler karsinomuna benzer.

Tümör adaları etrafındaki stroma hiperselüler ve bazende bazofilik buzlu cam görünümünde olabilir. Bu görünüme müsinöz fibroplazi ve kollajen mikronodülleri neden olur. Gland lümenlerinde veya stromada kalsifikasyonlar görülebilir, fakat benign olaylarda daha sık karşımıza çıkar.

Protein kristalloidler % 10-23 oranında PCa da da görülebilir. Sıklıkla da orta büyüklükteki gland lümenlerinde görülür. Elektron probe X-Ray mikroanalitik çalışma sonucunda kristalloidler içerisinde inorganik sülfür baskın olarak tespit edilmiştir.

Karsinomda stoplazma genellikle granülerdir fakat lipid akümüülasyonuna bağlı olarak berrak da görülebilir (3).

B- Büyük duktus ("primer") adenokarsinomu

Bu tümörler periüretral bölgedeki büyük duktuslardan köken alır. Sistoskopik incelemede genellikle polipoid şekilde görünür. Mikroskopik olarak 3 kategoride incelenir.

1-) Büyük (prostatik) duktus adenokarsinomu

Bu tümör karakteristik olarak papiller yapılar içeren dilate duktuslar şeklinde görülür ve sık olarakta berrak hücreler (mezonefroid görünüm) içerir. İmmunhistokimyasal olarak PAP ve PSA pozitifler. Periferal yerleşimli adenokarsinomlara göre daha az sağkalıma sahiptir.

Endometriyal- tip (endometrioid) adenokarsinoma prostatik utrikuldan köken alır ve bu alan kadındaki uterus ve vajenin homologudur. Mikroskopik olarak pseudastratifiye silindirik epitel döşeli gland ve papiller yapılar vardır. İmmunhistokimyasal olarak PAP ve PSA pozitifdir.

2-) Primer değişici epitel hücreli karsinom

Periüretal bölgede değişici epitel ile döşeli duktuslardan çıkar. Tüm PCa ların % 2 sinden azdır. Mikroskopik olarak mesanedeki değişici epitel hücreli karsinoma benzer.

3-) Miks adenokarsinoma – değişici epitel hücreli karsinoma

Yukarıda bahsedilen 1 ve 2 nolu tümörlerin kombinasyonu şeklindedir.

Adenokarsinomların Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal özellikleri

PCa lar genel olarak müsin üretmezler. Müsin boyanma (Mayerin müsikarmin boyası) sonucu negatiftir.

PCa ların 2/3 ü asidik mukosubstantlar salgılar. Bu maddeler Alsiyan Blue ve Kolloidal Demir boyama ile bazofilik, hafif mavi boyanırlar. Normal prostattaki müsin nötraldir. Bu özellik ayırıcı tanıda önemlidir fakat patognomonik değildir, çünkü adenozis sahaları ve radyoterapi sonrasında görülebilmektedir.

PSA ve PAF: 2 önemli belirleyicidir fakat benign ve malign olayları birbirinden ayırmaz. Bu 2 belirleyici şu durumlarda yararlıdır.

a-) Metastatik karsinomlarda tümörün prostat kaynaklı olup olmadığının belirlenmesinde,

b-) Prostattaki andiferansiye karsinomlarda tümörün prostat kaynaklı olup olmadığının belirlenmesinde.

PSA, PAF a göre daha spesifik ve sensitivdir. PAF lizozom granüllerinde, PSA ise endoplazmik retikulumda yer alır.

Protat spesifik membran antijen (PSMA): Membran bağımlı bir glikoproteindir. Bu antijen tüm PCa lardan salgılanır.

P504S : Sitoplazmik bir proteindir. Bu yeni tespit edilmiş belirleyici daha sensitiv ve spesifiktir. PCa, atipik adenomatöz hiperplazi ve PIN lardada salgılanır.

PCa lar genel olarak androjen, progesteron ve östrojen pozitiflerdir. Östrojen pozitifliği tümör diferansiasyonuna bağılı olarak değişir.

Yüksek molekül ağırlıklı Sitokeratinden elde edilmiş olan Antibody 34βE12 bazal tabaka hücrelerini boyar.

E-cadherin ve catenin/ E-cadherin kompleksi normal prostat glandlarına göre PCa larda daha fazla salgılanırlar. Bu maddeler adezyon proteinleridir.

Diğer belirleyiciler: PCa lar sıklıkla düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin (SK), (ürotelyal karsinom sadece nadir olarak SK7 ve SK20 pozitiflerdir) , Leu 7, EMA (%85), CEA (%25), B72.3, cathepsin D (%50), glikoprotein A-80, PTH bağımlı protein ve gastrik asid proteinaz gastrissin (%39) ile pozitif boyanma gösterir (3).

C- Diğer mikroskobik tipleri;

1 - Nöroendokrin özellikli karsinoma

Nöroendokrin hücreler yoğun sekretuar granüller içerirler ve bu hücreler normal yada hiperplastik prostat dokusunda %80 oranında tespit edilebilirler. Bu hücreler serotonin, kalsitonin, bombesin ve somatostatin ile immunreaktiflerdir. Tipik adenokarsinomlarda tümör diferansiasyonuna göre % 10-33 arasında bulunurlar. Bu hücreler geniş, granüler eozinofilik boyanırlar. Nöroendokrin diferansiasyon kötü prognoz göstergesidir. Bu tümörler karsinoid tümörlere benzerlik gösterirler. PSA ve PAF ile boyanırlar, bu özellikte tümörün prostat orjinli olduğunun göstergesidir. Endokrin komponent adrenokortikotrop hormon, β-endorfin, antidiüretik hormon, kalsitonin gibi peptidler salgılayabilmektedir. İmmunhistokimyasal olarak bunlar tespit edilebilmektedir. Bazen bu tümörler Cushing Sendromuna da sebep olabilmektedir (3).

2 - Müsinöz (musin-secreting) adenokarsinoma

Bu tümörlerde bol miktarda intraselüler ve ekstraselüler müsin vardır. Müsin tümörün %25 yada daha fazlası kadardır. PCa da gördüğümüz tipik kemik metastazlarına karşın, bu tümörlerde kemik metastazı nadirdir. Mikroskopik olarak memenin müsinöz karsinomuna benzer. Mikrogländüler, kribriform, komedo, solid ve hipernefroid görünüm sergileyebilir (3).

İyi diferansiye adenokarsinomlar non-O-acylate sialomüsin, kötü diferansiye adenokarsinomlar mono-O-acylate sialomüsin, müsinöz adenokarsinomlar mono, di ve tri-O-acylate sialomüsin sekrete ederler (3).

Müsinöz adenokarsinomlar, nöroendokrin hücrelerde içerebilmekte olup genellikle PSA ve PAF pozitiflerdir. PSA pozitifliği diğer müsinöz karsinomların ayırıcı tanısında yardımcıdır. Bu tümörler genel olarak periferal adenokarsinomların varyantı şekline görülmelerine karşın büyük duktuslardan da köken alabilmektedirler (3).

3 - Adenoskuamöz karsinoma

Bu tümör kendiliğinden oluşabileceği gibi hormon tedavisi yada radyoterapi almış adeokarsinomlu hastalardan da gelişebilmektedir (3).

4 - Skuamöz hücreli karsinoma

Çok nadirdir. Hormonal tedavi sonrası primer olarak gelişebilmektedir. Transizyonel zon da, iyi sınırlı bir nodül şeklinde görülür (3).

5 - Taşlı yüzük karsinoma

Agressif bir tümördür. Solid, asiner, indian file, taşlı yüzük görünümde olabilir. Ultrastrüktürel olarak intrastoplazmik luminada mikrovilileri vardır. İntra stoplazmik lipid akümülyasyonuna bağlı olarak bu görünüme sahip olurlar (3).

6- Adenoid bazal hücreli tümör (Adenoid kistik benzeri tümör)

Tükrük bezinde görülen adenoid kistik karsinoma benzer. Mikroskopik olarak ekspansif büyüme gösterir ve multinodülerdir. Fibromiksoid bir stroma ile çevrelenir

ve sıklıkla skuamöz diferansiasyon sahaları ile bazal hücre hiperplazileri gösteren odakları vardır. PSA ve PAF negatiftir yada fokal olarak pozitif olabilmektedir (3).

7- Bazaloid karsinoma

Agressif bir tümördür. Bazal hücreli karsinoma benzer. Fazla miktarda bcl-2 ve Ki-67 eksprese eder (3).

8- Lenfoepitelyal benzeri karsinom

Nazofarengeal lenfoepitelyomanın analogudur (3).

9- Tubulokistik berrak hücreli adenokarsinom

Kadınlardaki müllerien tip berrak hücreli karsinoma benzer. Ayrıca renal hücreli karsinomada benzer (3).

10- Sarkomatoid karsinom

Bu tümör tanınabilir karsinom ve sarkomatoid elemanlardan oluşur. Sarkomatoid elemanlar dev hücre oluşturma eğiliminde olan non spesifik işçi hücrelerden oluşur. Kas, kıkırdak ve kemik farklılaşma sahaları gösterirler. Epitelyal komponent genelde adenokarsinomdur fakat skuamöz de olabilir (3).

Ayırıcı Tanı Yapılması Gereken Durumlar;

- Lobüler atrofi
- Kolestrol yüklü makrofajlar
- Radyasyona bağlı değişiklikler
- Bazal hücreli hiperplazi
- Değişici epitel hücreli hiperplazi
- Skuamöz metaplazi
- Taşlı yüzük benzeri değişiklikler (3).
- Kribriform hiperplazi
- Sklerozing adenozis
- Florid hiperplazi ve mezonefrik kalıntılar
- Nefrojenik adenoma
- Seminal vesikül ve ejakulatur duktus dokuları

9. PREKANSERÖZ LEZYONLAR

1935 yılında Moore prostatta yaşlanma ile birlikte küçük odaklar halinde ortaya çıkan atrofinin sıklıkla invaziv kanserlere eşlik ettiğini gözlemleyerek bunun premalign bir değişiklik olduğunu öne sürmesini takiben pek çok araştırmacı bu tip değişiklikler ile PCa arasında benzerlikler ortaya konmuştur (3).

PCa ile ilişkili olduğu düşünülen proliferatif lezyonlar iki grupta sınıflandırılabilir:

9.1. Atipik Adenomatöz Hiperplazi

Glandüler BPH nodüllerine benzeyen bu lezyon BPH den strüktürel yapı olarak farklıdır. Bez yapıları sıklıkla çok küçük ve sıkışık yerleşimli olup düzgün yuvarlak-oval konturludur. İyi diferansiye PCa dan nükleer anaplazi olmaması ve lümen etrafında nukleusların düzenli yerleşim göstermesi özellikleri ile ayrılır. Karsinomlara sitolojik benzerliği ve sıklıkla karsinomlarla bir arada izlenmesi bu lezyonların malign potansiyeli olduğunu düşündüren esas faktörlerdir. Küçük mikroskopik büyütme alanında iyi diferansiye (Gleason grade 1 ve 2) PCa gibi görülürler. Bezlerin lümenlerinde asidik müsin vardır. Sıklıkla transizyonal zon yerleşimlidirler (3, 63).

9.2. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)

İnvaziv kanserin öncüsü olduğuna dair bulguların en yoğunlaştığı lezyondur. Duktus-asiner hücre proliferasyonu ve displazisi ile karakterize bu lezyonun en belirgin özelliği hücrelerin anaplastik nukleus içermeleridir. Hücre yoğunluğunda artış, pseudostratifikasyon ve sitoplazmik boyanma farklılıkları görülen diğer sitolojik değişikliklerdir. Sıklıkla çevredeki normal bezlerden belirgin olarak ayırt edilebilen proliferatif ve koyu boyanan epitel içeren fokal alanlar şeklinde izlenir. Kanserle birlikte olduğu durumlarda PIN multifokaldır.

PIN lar 3 derecede incelenir. Gradeleme hücresel çoğalma, proliferasyon, nükleer büyüme, pleomorfizm ve kromatin özelliklerine göre yapılır. PIN ların farklı biyolojik davranış gösterdiğinin düşünülmesi nedeniyle 1989 yılında Uluslararası Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Uzlaşma Toplantısı' nda düşük dereceli PIN ve yüksek dereceli PIN olarak sınıflandırılması kararlaştırılmıştır. Bunlarda ;

1-) Düşük dereceli PIN (PIN I ve PIN II),

2-) Yüksek dereceli PIN (PIN III).

PIN-I de anizokaryozis, kısmi polarite kaybı, nükleusların bazal tabakaya farklı uzaklıklarda yer alması gibi değişiklikler izlenir.

PIN-II de bu düzensizlikler daha şiddetlidir ve buna hiperkromazi, yer yer belirgin nükleoluslar ilave olur.

PIN-III de hemen tüm hücrelerde belirgin nükleoluslar izlenir. PIN-III ün çekirdek özellikleri yönüyle intraduktal karsinomdan ayrılması çok zordur. Yüksek dereceli PIN dört değişik patern gösterebilir;

a- Mikropapiller,

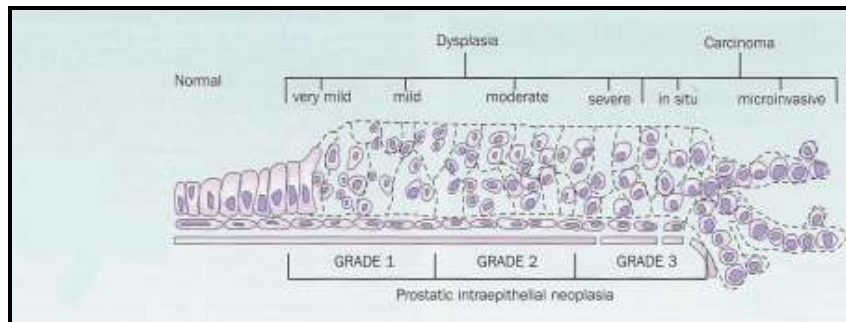
a- Püsküllü,

c- Düz ,

d- Kribriform, olabilen bu paternlerin sitolojik özellikleri benzerdir ve biyolojik davranışları açısından fark bildirilmemiştir.

PIN-III ün tümör olmayan prostatlarda bulunması çok nadirdir. Bundan dolayı prostat iğne biopsilerinde izole PIN-III saptanması biyopsi tekrarını gerektirir. PIN-I e kanser olmayan dokularda sıklıkla rastlanmaktadır. PIN-II nin kanser olmayan dokularda görülmesi %68 e varan oranlarda bildirilmektedir. PIN-III ise kanser olmayan dokularda %15-18 arasında izlenirken kanserli prostatlarda %33-100 arasında görülebilmektedir.

PIN III de intraluminal müsin vardır. Ayrıca keratin, erb-3, EphA2 reseptör, tirozin kinaz pozitifdir. Düşük dereceli PIN lar diploid DNA içerirlerken, yüksek dereceli PIN ların yarısında DNA anaploididir (3, 63, 64).



Resim 4: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi' lerin şematik çizimi (4).

10. PROSTAT KANSERİNDE HİSTOLOJİK GRADE

PCa ların değerlendirilmesinde çok sayıda sistem mevcuttur. Gacta, Böcking, M.D. Anderson Hospital ve Mostofi bunlardan bazılarıyken, Gleason sistemi tüm dünyada giderek daha fazla oranda kabul görmektedir (65).

PCa da tümör grade' i hastalığın biyoloji ve prognozunu belirlemede temeldir. Tümör grade' i ister biyopsi istersede radikal prostatektomilerde, tümörün lokalizasyonundan bağımsız bir kanser özelliğidir. PCa larda prognozu; tümörün biyolojik davranışı ve diğer organlara yayılımı belirler. Gleason skoru (GS) prognozda önemli bir yere sahiptir. Hastada PCa ya bağlı ölüm riskini belirleyicidir, bu sebepten dolayı PCa tanısı verilirken tümör grade' i belirlenir. Çünkü grade, tedavi seçeneklerini önemli derecede etkilemektedir (66-70).

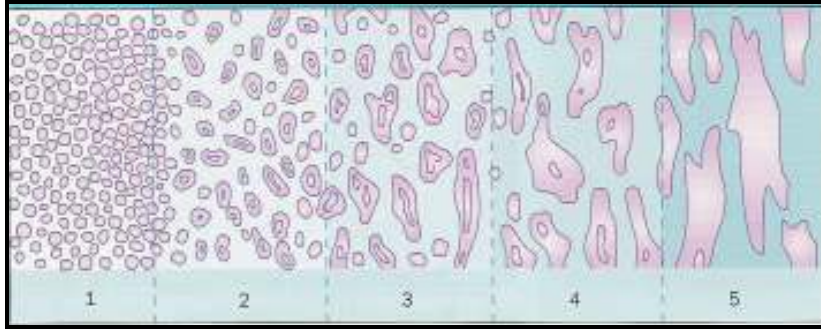
PCa da tanı kalitesi, ürolog ve patoloğdan oluşan ekibin ortak çalışmasına bağlıdır. PCa tanısında GS verilmesinde doğru yaklaşım önce biyopsiyi alan üroloğun sonrada incelemeyi yapan patoloğun dikkatli çalışmasına bağlıdır. Örneklemin yeterli olmaması beklenen ve gözlenen GS nin farklı olmasına neden olabilir. Bundan dolayı GS nin doğru olması sadece patoloğa değil aynı zamanda biyopsinin iyi alınmasında bağlıdır (71).

TRUS eşliğinde alınan biyopsiler klinik bir standart yoktur. Fakat alınan biyopsi sayısı arttıkça tümörü yakalama şansıda artmaktadır. Her lobtan alınan örneklerin lokalizasyonunun belirtilmesi sayesinde tümörün miktarı ve yaygınlığı hakkında bilgi sahibi olunur (72-76).

Gleason sistemi esas olarak tümörün glandüler konfigürasyonu üzerine kuruludur. Glandüler yapı kaybının derecesine (şekil, büyüklük, farklılaşma) göre değişir. Klasik Gleason sistemi 5 temel basamak içerir. Grade 1 en iyi, Grade 5 ise en kötü grade' i ifade eder. Gleason skor ve Gleason grade birbirinden farklı durumlardır. GS ; tümörün büyük kısmını oluşturan primer grade ve sekonder grade' in toplamıdır. GS 2 ile 10 arasında değişir. Yüksek skor agresif bir tümörü gösterir. Primer grade total paternin % 50 sinden fazlasının ifade eder. Sekonder grade ise % 50 den azdır fakat en az %5 olmalıdır. Bu iki grade' in toplamı skoru verir.

Grade 1: Tümör, tek sıralı prizmatik epitel hücreleriyle döşeli basit glandüler yapıların monoton şekilde birbirine yakın olarak yerleşmesinden oluşur. Bu glandlar nispeten düzgün ve çevre stromayı iter görünümde sınırlara sahip yuvarlak adalar yaparlar.

Grade 2: Grade1 tümörden farkı; glandlar birbirinden stroma ile belirgin olarak ayrılırlar, şekil ve boyut bakımından değişiklik gösterirler.



Resim 5: Gleason Grade (4).

Grade 3: Grade 1 ve 2 ye oranla glandlarda daha ciddi şekil ve boyut farkı vardır. Ayrıca glandlar birbirinden bir gland boyundan fazla olacak şekilde ayrı, tek tek yerleşirler. Glandların bazıları köşeli olabileceği gibi bazıları da uzamış, kıvrılmış görünümde olabilmektedir. Tümör, düzgün olmayan, tırtıklı kenarlara sahiptir. Nadiren glandlar sıkışık olarak yerleşebilirler, ancak bu durumda da glandlar oldukça irregüler şekilli ve çevre stromaya belirgin infiltrasyon gösterir özelliktedir. Grade 3 tümörün a, b, c olarak üç değişik formu vardır. Grade 3a ve 3b yi birbirinden ayıran tek fark glandların boyutudur. Grade 3a da glandlar orta ve büyük çaplı iken Grade 3b de glandlar küçüktür, bazen sadece üç veya daha fazla hücrenin biraraya gelmesi ile oluşan lümenli veya lümensiz küçük yapılardan meydana gelir. Grade 3c papiller veya kribriform yapı gösteren adalar ve kordonlar içerir. Tümör adalarının düzgün yuvarlak sınırları vardır.

Grade 4: Tümör mikroasiner, kribriform veya papiller yapıda olabilir ancak, Grade 3c den farklı olarak kribriform gelişmeler düzensiz, tırtıklı kenarlara sahiptir. Glandlar Grade 1, 2, 3a ve 3b deki basit tübüler görünümünü kaybetmişlerdir. Grade 4 tümörün uniform glandüler yapıya sahip formları Grade 2 ve 3 ten glandların füzyonu ile ayırılır. Grade 4 ün bir formunda ise zincirler, kordonlar yapan bez

yapıları vardır ve Grade 3b ile anaplastik Grade 5b arasında bir geçiş formudur. Daha sık görülen Grade 4a tümörde hücreler koyu boyanan sitoplazma içerirken, Grade 4b de şeffaf sitoplazmalı hücreler bulunur (hipernefroid görünüm).

Grade 5: Grade 5a ve 5b şeklinde iki patern gösterir. Grade 5a, 3c ye benzer şekilde düzgün yuvarlak, papiller veya kribriform tümör adaları içerir. Grade 3c den farklı olarak santral nekroz alanları (komedokarsinoma) vardır. Grade 5b düzensiz infiltratif, anaplastik tümördür. Adenokarsinom izlenimi veren dağınık lümen veya vakuollerden oluşur. Diğer organların küçük hücreli anaplastik kanserlerine benzer (3, 77, 78).

PCa olgularının çoğunda birden fazla histolojik grade görülmektedir. Gleason grade' lemesinde tümörde hakim olan grade primer grade, daha az olarak izlenen grade ise sekonder grade olarak belirtilir. Eğer sekonder grade tümörün %5 inden daha az yer kaplıyorsa, bu grade ihmal edilir. İğne biyopsilerinde ve diğer küçük örneklerde, örnekleme hatasını önlemek için en yüksek iki grade kaydedilir. Tümörün biyolojik davranışının en yüksek grade' den çok ortalama histolojik grade ile ilişkili olduğu saptandığından iki grade' in sayısal değeri toplanarak 'histolojik skor' elde edilmektedir. Histolojik skor iki ile on arasında değişir. Eğer tümörde tek grade varsa iki ile çarpılarak skor elde edilir. Çıkan sonuca görede 3 kategoriye alınır.

	Gleason skor (GS)	
G1	GS 2-4	İyi diferansiye
G2	GS 5-7	Orta diferansiye
G3	GS 8-10	Kötü diferansiye

Tablo 2: Gleason Skor

Bu skorlamada şu eksiklikler göze çarpmaktadır.

1-) Gleason Grade ve Skorlama büyük ölçüde subjektiftir. Hastaların çoğunluğu 6-7 yada 8 olarak skorlanmaktadır. Transrektal biyopsilerde 2-4 arası skor verilememektedir. 9-10 skorları ise yaygın değildir. Literatürde iğne biyopsileri ile prostatektomi materyalleri arasında % 50-90 arasında değişen oranlarda uyumsuzluk

bildirilmiştir (79-81). Ebstein ve arkadaşları ise biyopsi ile prostatektomi materyalleri arasındaki uyumsuzluk nedeni olarak, iki işlem arasındaki süreyi göstermişlerdir. Bu süre zarfında tümör diferansiasyonu bozulmakta ve bu yüzden prostatektomi materyallerinde GS nin daha yüksek bir değerde skorlandığını bildirmişlerdir (82).

2-) Patologlar skorlamada eşit uzmanlığa sahip değillerdir. Özellikle iğne biyopsilerinde bu durum daha belirgindir. Danziger ve arkadaşları 100 prostatektomi materyalini kapsayan çalışmalarında, tüm spesmenleri tek bir patologa değerlendirdiğinde anlamlı farklar tespit etmişler, özellikle GS 2-4 olan olgularda belirgin farklılık olduğunu bildirmişlerdir (81).

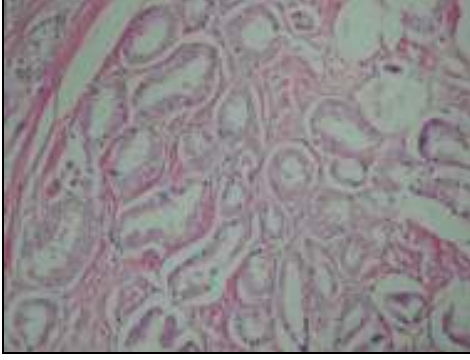
3-) Radikal prostatektomiden önce yapılan GS 'beklenen' diye adlandırılır. Fakat iğne biyopsi sonucundaki GS ile radikal prostatektomiden elde edilen GS arasında ± 1 lik farklar olabilmektedir.

4-) GS' si 7 olan hastalar heterojen bir grubu ifade ederler. Bu grup içerisinde gleason grade' i 4 yada 5 olan hastalarda olabilir. Dolayısı ile buda prognozu etkilemektedir (83-88).

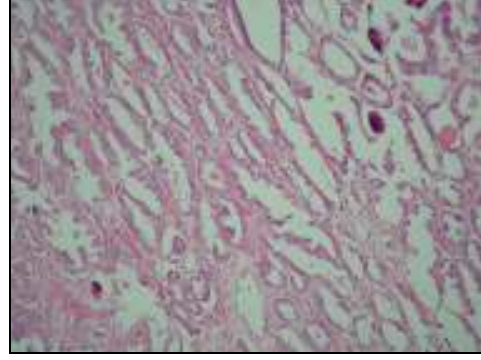
Biyopsiden verilen GS nin düşük olması tedavide yanlış yönlümelere sebep olabilmektedir ve hastalık tedaviye rağmen ilerleyebilir. Son zamanlarda uygulanan brakiterapi etkinliğini azaltabilir ve adjuvan kemoterapi ihtiyacını da arttırabilir. Mc Neal ve Stamey çalışmalarında Gleason grade 4 ve 5 in hastaların prognozu ile kapsamlı bir ilişkisi olduğunu belirtmişler. Bu kesin bir hüküm değildir fakat sonu ile önemli bir ilişkiye sahiptir (86, 89).

Biyopsilerdeki pozitif örnek yüzdesi, tutulumun dağılımı, perikapsüler yağ dokusunun ve perinöral invazyon olup olmadığının belirtilmesi gerekmektedir. Ayrıca her pozitif biyopsideki tümör miktarıda kantitatif olarak yazılmalıdır. Son bahsedilen veri PCa nın agresif özelliği ile direk bağlantılıdır ve prognostik öneme sahiptir (71, 90-95).

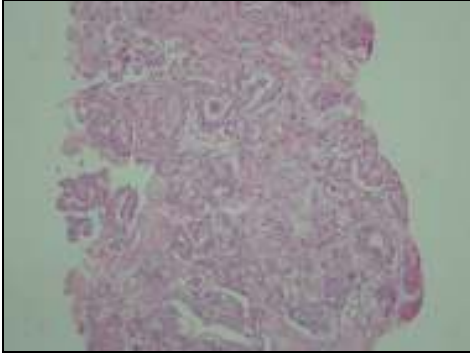
Thickman ve arkadaşları, alınan biyopsi sayısı ile GS ler arasındaki uyumsuzluğu araştırmışlar ve 6 kadrana kadar alınan örneklemelerin uyumu attırdığını, fakat 6 kadrana üzerindeki örneklemelerin uyumu attırmadığını bildirmişlerdir (96).



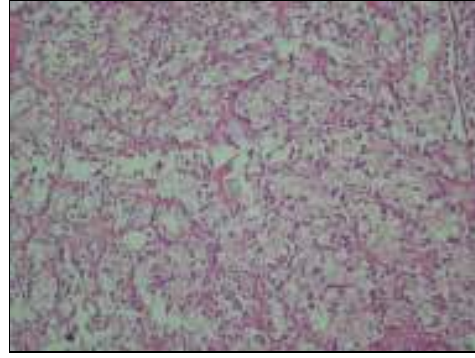
RESİM 1



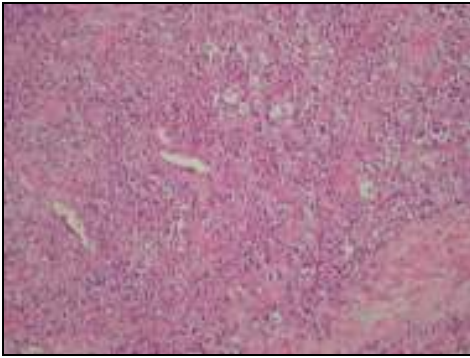
RESİM 2



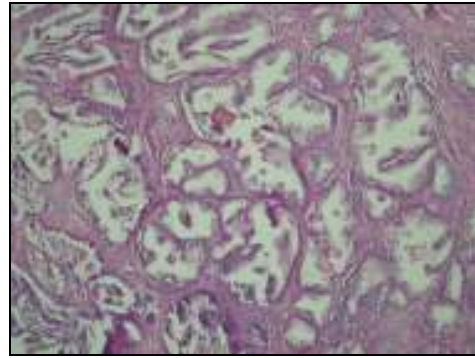
RESİM 3



RESİM 4



RESİM 5



RESİM 6

MİKROSKOPİK RESİMLER:

RESİM 1: PROSTAT ADENO CA (GLEASON GRADE 1 (HEMATOKSİLEN & EOSİN, X 10))

RESİM 2: PROSTAT ADENO CA (GLEASON GRADE 2 (HEMATOKSİLEN & EOSİN, X 10))

RESİM 3: PROSTAT ADENO CA (GLEASON GRADE 3 (HEMATOKSİLEN & EOSİN, X 10))

RESİM 4: PROSTAT ADENO CA (GLEASON GRADE 4 (HEMATOKSİLEN & EOSİN, X 10))

RESİM 5: PROSTAT ADENO CA (GLEASON GRADE 5 (HEMATOKSİLEN & EOSİN, X 10))

RESİM 6: BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ (HEMATOKSİLEN & EOSİN, X 10)

GS sistemine bazı alternatif öneriler sunulmaktadır. Görüntü analizi ile GS nin daha kantitatif bir yöneme dönüştürülmesi gibi. Fakat bu öneri ancak çok gelişmiş merkezlerde uygulanabilir. Başka yaklaşımlarda vardır. Bunlardan birisi de GS si 6 ve 7 olan hastalara tamamlayıcı testleri uygulamaktır. Örnek olarak DNA ploidi görüntü analizi ile anormal DNA ploidiye sahip hastalar saptanabilir. PCa lı biyopsilerden elde edilen kanser hücresindeki DNA miktarının belirlenmesi esasına dayanır. Hücreler Feulgen boyası ile boyanır. Bu boya hücredeki DNA yı boyar ve sayılabilir hale gelmesini sağlar. Bilgisayar destekli özel bir mikroskopta preparatlar okunur. Carmichael ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ploidi analizinin, tek hücre ploidişi çalışılmasına göre, postradikal prostatektomi sonrası rekürrensi takipte daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Kötü prognozu gösteren DNA ploidi, anaploidi ve tetraploididir. Diploidi iyi prognozu gösterir. Bu sonuçlar 125-150 hücredeki DNA miktarının belirlenmesiyle hesaplanır. GS arttıkça DNA ploideki anormalliklerde artmaktadır. (97-100).

Stamey ve arkadaşları çalışmalarında Gleason ayırıcını kullanmışlardır. Bu yöntem skorlamadaki dezavantajları düzeltebilir. Bu yöntem şöyle uygulanmaktadır: Örneğin GS si 7 (4+3) olan bir vakada her iki grade' in yüzdesel oranının verilmesi (70 / 30 gibi) ile uygulanmaktadır. Gleason grade'i 4 yada 5 olan hastalarda ölçümün yapılması ancak radikal prostatektomi materyallerinde mümkündür, biyopsilerde uygulanamaz. Çünkü grade 4 ve 5 ölçümleri kantitatif verilere dayanmalı ki, hasta iyileşmesi için bir şeyler söylenebilsin (86).

Sakr ve arkadaşları GS si 7 olan, radikal prostatektomi yapılmış 534 hastada GS (4+3) olan gruba, GS (3+4) olan grubu kıyaslamışlardır. Sonuç olarak GS (4+3) olan gruptaki hastalar, GS (3+4) olan gruba göre;

- 1-) Daha ileri klinik ve patolojik evreye sahip,
- 2-) Daha yüksek tümör volümüne sahip,
- 3-) Daha yüksek preoperatif PSA değerlerine sahip ve
- 4-) Daha ileri yaşlardı (84).

Chan ve arkadaşları da benzer bir kıyaslama yapmışlar ve aşağıda sunulan sonuçları elde etmişlerdir (101).

Klinik-Patolojik Bulgular	GS 3+4	GS 4+3
Ekstraprostatik yayılım	% 38.2	% 52.7
5 yıl sonu progresyon	% 15	% 40
10 yıl sonu progresyon	% 37	% 56
İlerleme zamanı (YIL)	% 4.4	% 3.2
Metastaz gelişimi	% 3.7	% 10.5

Tablo 3 : GS 3+4 ile GS 4+3 ün karşılaştırılması

11. PROSTAT KANSERİNDE TANI

PCa tanısında kullanılan en önemli tanı araçları, serum PSA ölçümü, Parmakla Rektal Muayene (PRM) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) dir. Testlerin tek veya beraberce kullanımı ile erken evredeki tedavi edilebilir PCa ların tanınması mümkün olmuştur (1).

11.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Bilinen en eski tanı yöntemidir. Erken tanıda ve tarama testi olarak kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği lokalize PCa vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. PRM ile çoğu kez lokalize olarak tanımlanan vakaların, cerrahi uygulama sonrası %50 sinde daha yüksek evreli tümörler olduğu izlenmiştir (102).

TRUS ve PSA ile belirli oranda karsinom saptanan olguların bazılarında PRM' nin negatif olduğunun gösterilmesi diğer önemli bir noktadır.

Lee, TRUS ile tanımladığı 1.5 cm' den küçük tümörlerin %41 inin bu yöntemle tespit edilemeyeceğini saptamıştır. Lee, TRUS ile PRM' ye oranla iki kat daha fazla kanser olgusunun tespit edilebileceğini belirtmiştir (103).

Stamey, 3 cc den düşük hacimli kanserlerin %18 inde ektrakapsüler yayılımın olduğunu göstermiştir. Bu denli düşük volümlü tümörlerin PRM ile atlanabilmesi aşıkardır. PRM' nin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük pozitif prediktivitesi nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz. Ancak TRUS ve PSA ile birlikte kullanıldığında güvenilirliği artacaktır (104).

11.2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

1950 lerde sadece rektum hastalıkları için geliştirilen TRUS cihazları 1975 den sonra bir seri teknolojik gelişmelerle PCa tanısında kullanılır hale gelmiştir. İlk zamanlar kanserlerin hiperekoik olduğu savunulmuştur (4).

Shinohara ve arkadaşları, TRUS ile saptadıkları kanserlerin %60 ının hipoekoik, %39 unun izoekoik,%1 inin de hiperekoik olduğunu saptamışlardır (105).

Aynı tümör odaklarından alınan histolojik spesimenlerin incelenmesiyle hipoekoik tümörlerin çoğunun kötü diferansiye, izoekoik olanların iyi farklılaşmış tümörler olduğu saptanmıştır. Grade artışıyla tümörlerin daha hipoekoik olduğu belirtilmiştir. Bu düşüncenin karşıtı olarak Rifkin, düşük gradeli tümörlerin hipoekoik olduğunu, anaplastik veya kötü farklılaşmış yüksek grade' li tümörlerin izoekoik olduğunu savunmuştur (106). Ekojeniteyi saptayan en önemli özellik stromadaki fibrozisin olduğu belirtilmektedir.

TRUS un en önemli özelliği PRM ile tanımlanamayan birçok kanser odağını tanımlamasıdır. PRM' ye göre %4 daha fazla oranla kanser olgusunu yakalamaktadır. TRUS ile tanımlanan şüpheli alanlardan veya rastgele yapılan sistemik biyopsiler ile kanser yakalama ihtimali daha da artmıştır. TRUS ile prostatın zonal anatomisi ortaya konabilir ve prostat dokusunun özellikleri incelenebilir. Ancak TRUS uygulayan kişinin tecrübe ve bilgisine bağlı olarak yorumun değişkenlik göstermesi bu tetkikin önemli bir özelliğidir (4).

Lee TRUS'un tanısal duyarlılığının PRM' ye göre iki kat daha fazla olduğunu bulmuştur (103). İyi prognostik özelliğe sahip tümörlerin hepsinin TRUS ile tanımlandığı, PRM ile ise de %41 inin tanınabildiği belirtilmiştir.

Nesbit' de TRUS ile daha yüksek kanser olgusunun tanımlandığını bildirmiştir (107). Amerikan Kanser Derneği TRUS' un tanıdaki duyarlılığını %77 ve PRM' nin duyarlılığını %58 olarak tespit etmiştir (4).

Carter radikal prostatektomi uygulanan hastalarda yaptığı çalışmalarda TRUS' un yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğunu ve klinik olarak kanser şüphesi olmayan olgularda kanserin ortaya konmasında iyi bir metod olmadığı saptanmıştır (108)

11.3. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PCa tanısında ve tedavi takibi ile nüksleri belirlemede vazgeçilmez bir belirleyicidir.

12. PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN GENEL ÖZELLİKLERİ

12.1. İdeal Bir Tümör Belirleyicisi

Bir tümör belirleyicisi, bir kanser türünün tanısında, tedavisinin takibinde kullanılan, vücut sıvılarında ölçülebilen ve bir tümör tarafından üretilen maddedir. Tümör belirleyicisi tanı, erken tanı, evreleme, prognozu belirlemede ve tedavi sonrası takipte yararlı olmalıdır. Tüm bunları sağlayan ideal bir tümör belirleyicisi yoktur. İdeal tümör belirleyicisinin tanımlanmasında, duyarlılık ("sensitivity"), özgüllük ("specificity"), pozitif kestirim değeri (PKD, "positive predictive value"), negatif kestirim değeri (NKD,"negative predictive value") ve doğruluk ("accuracy") oranları göz önüne alınmaktadır. Mükemmel bir tümör belirleyicisinin, sadece tümör hücrelerince ve hastalıklı her hastada salgılanması gereklidir. İlk transforme olan kanser hücresi belirleyicisini salgırsa duyarlılık % 100 olacaktır. Mükemmel bir tümör belirleyicisinin özgüllüğü de %100 olmalıdır. Yani kanser olmayan birinde test negatif olmalıdır. Ancak belirleyicilerin, normal doku ve kanser dokusu tarafından salınımı sıklıkla sözkonusudur. Özgüllük, taramaya alınan kişinin koşullarına bağlı olarak beklenen normal aralığın belirlenmesi ile geliştirilebilir. Örneğin, yaşa veya prostat glandı volümüne uyarlanmış serum PSA düzey gibi (109).

12.2. Tarihsel Gelişim

PCa için tanımlanan ilk tümör belirleyicisi olan asid fosfataz; 1938 yılında Gutman ve Gutman tarafından tanımlanmıştır (110). Ancak serum asid fosfatazı kemik, karaciğer, böbrek ve eritrositlerden de kaynaklanmakta ve birçok hastalıkta anormal değerlere yükselmektedir. 1950 li yıllarda artmış bir prostatik asid fosfataz düzeyi, PCa da metastatik hastalık varlığının bir delili olarak kabul edilmiş ve klinikte evreleme prostatik asid fosfataz düzeyi üzerine dayandırılmıştır.

1971 de Hara ve arkadaşları, seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein tanımlamışlardır (111). 1979 da Wang ve arkadaşları, PSA nın prostat dokusundaki

varlığını göstermişlerdir (112). 1980 de Papsidero ve arkadaşları, PCa lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (113) Bu aşamadan sonra PSA nın üroloji pratiğindeki değeri giderek önem kazanmıştır.

12.3. Biyokimyasal Özellikleri

PSA, 237 aminoasid ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kütlesi 33.000 Dalton olan tek zincirli bir glikoproteindir. PSA molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerinde yerleşmiştir. PSA, kimotripsin ile benzer proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. Gen yerleşimi, aminoasid bileşimi ve fonksiyonu temel alındığında insan kallikrein ailesinin bir üyesi olarak tanımlanmaktadır. Yapısının %93 ü aminoasidlerden, %7 si karbonhidratlardan oluşmaktadır. İzoelektrik noktası 6.9 dur (114, 115).

12.4. Genetik Özellikleri

PSA geni, "hKLK3" (human glandüler kallikrein 3 geni) olarak isimlendirilmiştir. Pankreatik / renal kallikrein ise hKLK1 geninin (human glandüler kallikrein 1 geni) ürünüdür. PSA ile % 67 lik bir oranda benzerlik gösteren 238 aminoasid zincirli bu protein insan tükrük bezleri, pankreas, böbrek dokularında üretilirken, prostat dokusunda üretilmemektedir. hKLK2 geninin ürünleri henüz izole edilememiştir, ancak matür proteinin 237 aminoasidden oluştuğu ve DNA zincirinin %80, aminoasid zincirinin %78 oranında PSA ile bir homoloji gösterdiği ortaya konulmuştur (116-118).

12.5. Sentezi

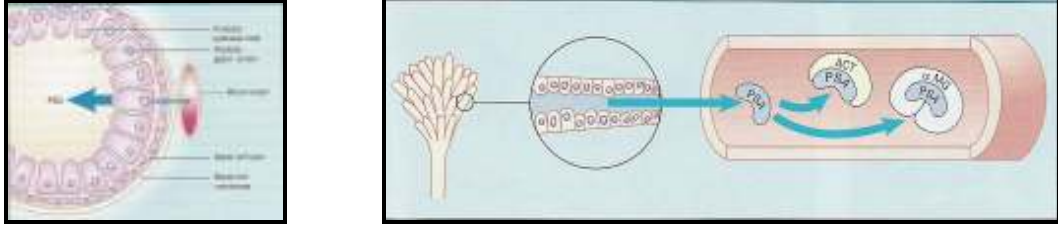
Prostat duktal epiteli ve asinilerinde sentez edilir. Ekzositoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal plazmaya geçer. Seminal sıvıda seminal veziküllerden türev alan ve jel oluşturan proteinler, ejakülattaki seminal koagulumun başlıca bileşenleridir. PSA luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yoluyla lenfatik ve kapillerlere buradanda sistemik dolaşıma geçmektedir (114, 115).

12.6. Fonksiyonu

Prostat lümeninde üretilen PSA, seminal sıvı içine karışır. Veziküla seminalislerde üretilen semenojelin 1, 2 ve fibronektin; semen sıvısında jel formasyonu oluşturan proteinlerdir. Ejekulasyonda oluşan seminal koagulumun en büyük komponentleri bu proteinlerdir. PSA seminal koagulumu likefikiye edici yönde etki gösterir. Ayrıca jel formasyonu gösteren proteinleri proteolizisle eriterek seminal koagulumu daha küçük solubl fragmanlara parçalar, böylece spermatozoaların hareketi sağlanmış olur (119, 120)

12.7. Dolaşıma Salınımı

Normal prostat tarafından üretilen PSA'nın çoğu, aktif olarak seminal sıvıya salgılanmaktadır ve buradaki konsantrasyonu 0.5-2 mg/ml' dir. Bu değer sağlıklı bir erkeğin serum PSA değerinin 1 milyon katıdır. Normal doku düzeninde ekstrasellüler aralık yolu ile dolaşıma geçiş olası değildir. PSA, ekstrasellüler aralıkta kısmi proteolitik yıkım yapmaktadır. PCa hücreleri, polarizasyon kaybı ve normal salgılama yolundaki bağlantı eksikliği nedeniyle PSA'yı yalnız ekstrasellüler sıvıya değil, dolaşıma da aktif olarak salgılamaktadır. Bu nedenle PSA, α -2-makroglobulin (AMG) ve α -1-antikimotripsin (ACT) ile kompleks oluşturan en aktif formda dolaşıma geçmektedir. Seminal sıvıdan izole edilen katalitik olarak aktif PSA'nın %50 ye yakın kısmını PSA-AMG kompleksi oluşturmaktadır. Normal dokuda, PSA'nın kan dolaşımına diffüzyonu ekstrasellüler aralıktan kaçak yolu ile gerçekleşmektedir. BPH varlığında, serum PSA düzeyleri normale göre üç kat artış göstermekte ve bu da BPH dokusunun, kaçığın artışına neden olduğu şeklinde açıklanmaktadır. PCa da ise, serum PSA düzeyleri normale göre 10-30 kat artış gösterir. Bunun da tümör hücrelerinin bazal membranı yıkan proteolitik aktiviteleri sebebiyle, dokudan dolaşıma PSA kaçığının artmasına bağlı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte prostat dokusundan dolaşıma PSA kaçıklarının nedeni olarak, düzeni bozulmuş doku mimarisinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir (51, 114, 121, 122).



Resim 6 : PSA'nın dolaşımına katılımı (4).

12.8. Moleküler Formları

Serumdaki PSA'nın çoğunluğunu, yaklaşık 90 kilodalton ağırlığındaki PSA-ACT kompleksi yapmaktadır. İn vitro çalışmalarda enzimatik olarak aktif PSA'nın, proteaz inhibitörü olan α 2-makroglobuline, ACT ye bağlandığından daha hızlı bağlanarak kompleks form oluşturduğu gösterilmiştir. PSA, ACT ya 1:1 oranında bağlanır. ACT ve α -2 makroglobulinin yüksek konsantrasyonlarına rağmen (ACT serumda PSA'nın 1000 katı kadar yüksek seviyededir), küçük oranda bir PSA düzeyi serumda serbest ve bağlanmamış olarak bulunur. Serbest PSA moleküler formu ise 30 kilodalton ağırlığındadır (123-125)

Normal erkekler ve BPH'lı olgularda, immunoreaktif yöntemlerle ölçülen serumdaki total PSA'nın %70-85 ini PSA-ACT kompleksi oluşturmaktadır. PCa hücrelerinin sadece PSA değil, aynı zamanda ACT de ürettikleri gösterilmiştir (126) Bu yan yana üretim, kanser hücresi içinde veya çevre interstisyel alanda, PSA ile ACT'nin kompleks yapmasının kolaylaştırmaktadır. α -2-makroglobulin ise, ACT'nin 10 katı büyüklüğünde olup PSA molekülü yüzeyini tamamen kaplamaktadır. ACT'nin aksine α -2-makroglobulin PSA'yı inaktive etmemektedir. α -2-makroglobulin ile kompleks yapan bu PSA formu, yüzeyi örtülü olduğundan uzun süreli dedekte edilememekte ancak enzimatik olarak aktif olduğunda ölçülebilmektedir.

12.9. PSA Metabolizması

Radikal prostatektomi yapılan hastalarda Stamey ve arkadaşları PSA yarı ömrünü 2.2 ± 0.8 gün; Oesterling ve arkadaşları 3.2 ± 0.1 gün olarak saptamışlardır (122). Serbest PSA'nın ömrü, PSA-ACT kompleksinin yarılanma süresinden çok daha kısadır. İn vitro koşullarda prostattan salınan PSA'nın büyük kısmı AMG ye

bağlanmakta, bu nedenle in vivo koşullarda AMG nin başlıca PSA inhibitörü olduğu düşünülmektedir. PSA-AMG kompleksi, proteaz-AMG kompleksinin yarı ömrünün 2-5 dakika olması nedeniyle, kandan çok hızlı olarak uzaklaştırılır. PSA nın ACT ve AMG ye bağlı kısımları karaciğerden endositoz yolu ile atılırken, serbest PSA böbrekler yolu ile atılır (122).

12.10. Prostat bezi dışındaki PSA kaynakları

Uzun süredir PSA nın sadece prostat bezi asinilerinde yerleşmiş bulunan epitelyal hücreler tarafından üretildiği düşünülmekteydi. PSA nın prostat bezine özgül olduğu kabul edilse de vücutta diğer bazı organlardan da az miktarda salgılanmaktadır (127). İmmunohistokimyasal yöntemler, PSA yı kadın ve erkeklerin periüretal bezlerinde, anal bezlerde, apokrin ter bezlerinde, apokrin meme kanserlerinde, kolon tümörlerinde, akciğer, böbrek, karaciğer ve adrenal gland kanserlerinde, tükrük bezi neoplazmlarında ve insan sütünde belirlemişlerdir (114, 127-130). Sağlıklı kadınların tükrük bezlerinde de PSA immunoreaktivitesine rastlanmıştır (131).

Kadınlarda menstrüel siklus boyunca serum PSA düzeyleri spesifik bir patterni takip eder. En yüksek konsantrasyona progesteron pikini izleyen 10-12. günlerde ulaşılır. Corpus luteumdan salınan steroidlerin PSA oluşturan hedef dokuları uyardığı düşünülmektedir (132). Kadın meme dokusunda PSA nın fizyolojik bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (129). Genç yaşta, progesteron reseptörü pozitif, ancak östrojen reseptörü bulunmayan, erken evrede yakalanmış meme kanseri olgularında yapılan çalışmalar %30-40 oranında PSA pozitifliği belirlenmiş. PSA-pozitif meme kanserlerinde yaşam süresinin daha uzun olduğu, tümör boyutunun daha küçük ve hücre diferansiasyonunun daha iyi olduğu belirtilmiştir (127, 128). Kadınlarda meme başı aspirat sıvılarında, kist sıvılarında da PSA ölçülebilmıştır (133, 134). Over'e metastaz yapmış meme tümörleri sonucu overdeki tümöral alanlarda PSA varlığı tespit edilmiştir (135).

Plevral effüzyon sıvısı ve çeşitli klinik sebeplere bağlı olarak gelişmiş asid sıvısında da çok düşük konsantrasyonlarda PSA varlığı tespit edilmiştir (136, 137).

Neuroblastoma ve myeloid hücre serilerinde PSA immunoreaktivitesine rastlanmıştır (138 ,139). Amniotik sıvıda hem serbest, hem de ACT ye bağlı PSA nın varlığı bildirilmiştir (140). Amniotik sıvıdaki PSA nın kaynağı ve fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, düşük ve yüksek PSA değerleri ile fetal anomaliler arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (128, 114). Fetal Down sendromlu olgularda maternal serum PSA konsantrasyonunun kontrol değerlerinin yaklaşık 2 katı kadar yüksek olduğu bildirilmektedir (141).

Çeşitli nörolojik bozukluğu olan hastalardan elde edilen beyin-omurilik sıvılarında PSA tayini yapılmış ve en çok multiple sklerosis olgularında PSA pozitifliği tespit edilmiştir. Herhangi bir ilişki kurulamamış olmakla birlikte, bu konuda araştırmalar sürmektedir (114, 49).

12.11. Serum PSA Düzeyini Etkileyen Durumlar

Akut ve subakut prostatitler, serum PSA düzeyini arttırmaktadır. Akut prostatitli olgularda serum PSA seviyesi prostatit semptomlarının gerilemesini takip eden 6.-8. haftalarda başlangıç düzeyine inmektedir (113, 114).

BPH olgularında akut idrar retansiyonu sonucu, serum PSA düzeyinde akut yükselmeler olmaktadır (115, 116).

Hospitalize edilen olguların serum PSA düzeylerinde ortalama %18 oranında düşüş bildirilmiştir (142)

Bisiklete binenlerde, perineye ve prostata bası sonucu serum PSA düzeyi yükselmektedir. Ancak bunun aksine değişikliğe yol açmadığını bildiren yayınlar da vardır (143, 144)

Hemodiyalize giren olgularda ise, diyaliz öncesi ve sonrası serum PSA düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmektedir (145, 146)

Serum PSA düzeyinin PRM sonrasında anlamlı derecede değişmediğini iddia eden yayınlar yanı sıra, arttırdığını savunan sonuçlarda vardır (147-149).

Sistoskopinin serum PSA düzeyini arttırdığı ve arttırmadığı yönünde yayınlar vardır (150). Prostatın TRUS incelemesinin de serum PSA düzeylerinde anlamlı değişiklik yapmadığı ve yaptığı yönünde sonuçlar bulunmaktadır (151, 152).

Prostatın iğne biyopsisi işleminin, serum PSA düzeyinde belirgin artış yapmaktadır. Biyopsi tekniği, kullanılan iğnenin kalınlığı, alınan biyopsi sayısına bağlı olarak serum PSA düzeylerinde 5-57 kat arasında ortalama artışlar tespit edilmiştir (142, 153).

Transüretal prostat rezeksiyonu yapılan hastaların da serum PSA düzeylerinde belirgin artışlar söz konusudur (145, 150, 154)

BPH nin medikal tedavisi için kullanılan finasterid ve α -1-adrenerjik blokerlerin (terazesin) serum PSA düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir (155, 156).

12.12. PSA nın klinikte kullanımı

1980 li yılların sonlarından itibaren PSA nın tarama testi olarak kullanılmaya başlamasıyla birlikte erken evrede teşhis edilen PCa olgularında büyük bir artış meydana gelmiştir ve PCa neredeyse epidemik bir hastalık gibi sık rastlanır olmuştur. PSA nın PRM ile birlikte PCa taramasında kullanılması Amerikan Üroloji Birliği (The American Urological Association) ve Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society)' nin bir önerisidir. PCa ya yönelik tarama programlarının aldığı kuvvetli politik destek ile rutin sağlık kontrollerine dahil edilmesi 1997 yılında kabul edilmiştir. Bunun sonucunda da erken evrede yakalanan PCa lı olgulara nasıl bir tedavi uygulanacağı sorusu gündeme gelmiştir. PCa uzun süre intraprostatik kalma eğiliminde olduğu için agresif tedavi yöntemlerinin uygulanmasının sağlık giderlerini arttırıcı etkisi yanısıra, bu tedavilere bağlı gelişebilecek komplikasyonların görülme riskini arttırdığı görüşü kabul edilmektedir. Ayrıca kitlesel tarama programlarının kişileri kansere yakalanmanın getireceği psikolojik sorunlarla karşı karşıya bırakacağı konusundaki endişeler dile getirilmektedir. Bu sebepten dolayı tüm toplumun taranmasının gerekli olmadığı, Amerikan Hekimler Koleji (American College of Physicians) ve Amerikan Aile Hekimleri Akademisi (American Academy of Family Physicians) tarafından üyelerine bildirilmiştir. Amerikan Üroloji Derneği (The American Urological Association) de tarama için hastanın ve yakınlarında PCa öyküsünün sorgulanmasını, tarama ile ilgili hastaya gerekli bilgilerin verilmesini ve tetkiklerin daha sonra yapılmasını önermektedir (157).

PSA nın en değerli olduğu alanlardan biride radikal prostatektomi (RP) sonrası nüksleri saptamasıdır. RP den sonra PSA '0' sifıra inmelidir. PSA nın bu düzeylere inmemesi rezidüel kanser varlığını gösterir. RP den sonra PSA nın yükselmesi de hastalığın tekrarladığını gösterir.

Hudson ve arkadaşları, serum PSA seviyesi belirlenemez düzeye inmeyen olguların %51 inde 1 yıl içerisinde progresyon olduğunu bildirmişlerdir (158).

Partin ve arkadaşları, prostatektomi sonrası %23 oranında nüks tespit etmişler ve bu hastaların %11.2 sinde tek belirtinin PSA olduğunu bildirmişlerdir (159).

Lange ve arkadaşları RP sonrasında PSA yükselmesinin % 42 oranında prostat lojundaki mikroskopik nüksle ilişkili olduğunu göstermiştir. Preoperatif rektal muayene bulguları negatif olsa bile transrektal biyopsilerle bu durum belirlenmiştir. RP den sonra PSA ları yükselmiş % 58 olguda ise sistemleri ilgilendiren bir nüks söz konusudur ve eninde sonunda pozitif bir kemik sintigrafisiyle gösterilebilir. İleri PCa lı hastaların izleminde de PSA nın etkin bir belirleyici faktör olduğu anlaşılmaktadır. Killian ve arkadaşları seri PSA ölçümleriyle hastalıksız sağkalım arasında önemli bir korelasyon saptamıştır. RP den 3-6 ay sonra PSA 0.2 ng/ml olan olguların %11 inde, 0.4 ng/ml olguların %100 ünde metastaz saptamışlardır (160).

Cerrahi girişimden sonra 5 yıllık PSA yükselme oranı T1 kanserde %5, T2 kanserde ise % 20 dir. PSA yükselmesi gösteren hastaların % 15-38 inde kemik sintigrafisinde de tümör lehine bulgular saptanır (1).

Ercole ve arkadaşları D2 evresindeki 86 erkeğin %98 inde PSA yükselmesi belirlemiştir. Stamel ve arkadaşları D2 evresindeki 22 hastanın % 100 ünde PSA yüksekliği saptarlarken, prostatik asid fosfataz ise hastaların yalnızca %96 sında yükselmiştir (1).

Bir kaç çalışma ileri kanser tedavisine verilen yanıtın izlenmesinde PSA nın yararlı bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Deneysel kemoterapiden sonra PSA da %50 yi aşkın bir düşüş anlamlı olarak kabul edilmelidir. Çalışmalar kastrasyondan 6 ay sonra PSA da ortalama orantısal düşüşün başlangıç PSA sı veya 6 aylık mutlak değerlerden daha iyi bir prognostik gösterge olduğunu göstermiştir. Kastrasyondan sonraki 6 ayda ortalama orantısal PSA larında %80 lik bir düşüş gösteren hastaların en iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir (1).

13. SERUM PSA SEVİYESİ

Serum PSA sı için normal değer aralığı 0-4 ng/ml olarak kabul edilmektedir. Fakat bu değerler, yaşa ve ırka bağlı değişiklikleri kapsamamaktadır. Yaşa bağlı olarak prostat bezinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle dolaşıma salınan PSA miktarı değişebileceğinden, yaşa uyumlu PSA değerlerinin oluşturulması önerilmektedir. Nitekim, yaşla uyumlu değişiklikler yayınlanmıştır (122, 161).

Serum PSA seviyesinin PCa tanısında klinik yararı açıktır ve bu, yapılan çalışmalar neticesinde açıkça ortaya konmuştur. Fakat serum PSA seviyesinin sensitivite ve spesifitesi, onu mükemmel bir tarama testi yapmaya yeterli değildir. Çünkü prostatit ve BPH olgularında PSA'nın (>4.0ng/ml) yüksekliği gözlenebilmektedir. Prostat hacmi ve kişinin yaşı da PCa olmaksızın, PSA artışına katkıda bulunmaktadır (122).

Serum PSA düzeyinin 4.0-10.0 ng/ml olduğu durumlarda, PCa ve BPH olgularında önemli örtüşmeler vardır. Bu nedenle bu sınırlar arasında kalan serum PSA düzeyleri için "gray zone" (gri zon) terimi kullanılmaktadır (122, 128, 162).

Her PCa vakasında serum PSA değeri yüksek (>4.0ng/ml) değildir ve yüksek olan her vakada PCa anlamına gelmemektedir. PCa'nın erken tanısında serum PSA seviyesi PRM ile kombine edildiği zaman yararı daha da artmaktadır.

PSA'nın bir tümör belirleyicisi olarak gerek tanı, gerekse hastalığın prognozunu belirlemedeki rolü üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardaki genel amaç ise; PSA'nın yetersiz olduğu durumlarda spesifite (duyarlılık) ve sensitivitesini (özgüllük) arttırmak olmuştur. Bu nedenle günümüzde PSA'nın klinik yararlılığını arttırmak için, PSA baz alınarak şu yöntemler geliştirilmiştir.

13.1. Yaşa Özgü PSA Referans Aralıkları

Yaşa bağlı olarak prostat bezinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle dolaşıma salınan PSA miktarı değişebileceğinden, yaşa uyumlu PSA değerlerinin oluşturulması önerilmektedir (122, 161).

İlk kez 1993 yılında Dalkin ve arkadaşları (163) ile Oesterling ve arkadaşları (164) PCa taramada yaşa uyarlanmış PSA düzeylerinin rolünü ortaya koymuşlardır. Oesterling ve arkadaşları taramada yaşa uyarlanmış PSA düzeylerinin

kullanılmasındaki amaç olarak; genç yaş grubundaki hastalarda PCa yı organa sınırlı erken evrede yakalamak ve böylece duyarlılığı arttırmak, daha ileri yaş grubundaki hastalarda, ileri evre ve radikal tedaviden fayda görmeyecek hastalarda daha az sayıda biyopsi endikasyonu koyarak özgüllüğün artırılması olarak açıklamışlardır. Oesterling ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar neticesinde referans aralıkları olarak aşağıdaki tablodaki verileri elde etmişlerdir (164).

Aşağıdaki tabloda verilen değerler Amerikan toplumuna ait olup, Girgin ve arkadaşları 1254 Türk erkeğinde yaptıkları bir çalışmada PSA referans aralıkları bakımından Amerikan ve Türk erkekleri arasında anlamlı bir fark olmadığını, aynı değerlerin kullanılabileceğini bildirilmişlerdir (165).

Yaş Aralığı	PSA Değeri(ng/ml)	Psa Dansitesi
40-49	0.0-2.5	0.0-0.008
50-59	0.0-3.5	0.0-0.10
60-69	0.0-4.5	0.0-0.11
70-79	0.0-6.5	0.0-0.13

Tablo 4 : Yaşa bağlı PSA referans aralığı

Oesterling ve arkadaşları serum PSA seviyesi ile PRM bulgularına göre tabloda gösterildiği gibi hastaya yaklaşım algoritması oluşturmuşlardır (164).

Serum PSA Seviyesi	PRM Bulgusu	Hastaya Yaklaşım
≤YaşaUyarlanmış PSA Seviyesi	Benign	Yıllık PSA Düzeyi Tayini ve DRE
≤YaşaUyarlanmış PSA Seviyesi	Malign	TRUS:Sistematik,Lezyoner ve Transizyonel Zon Biyopsi
Tüm PSA Seviyeleri	Malign	TRUS:Sistematik,Lezyoner Biyopsi

Tablo 5: Hastaya yaklaşım.

Oesterling ve arkadaşları 60 yaş üzerindeki yaşa uyarlanmış PSA seviyesi kullanımı sonucunda duyarlılıkta %9 azalma, özgüllükte %9 artış tespit etmişler (164)

Catalona ve arkadaşları 50-59 yaşları arasında sınır değer olarak 3.5 ng/ml yi kullandıklarında PCa yakalama oranında % 15 oranında artış elde ederken, biyopsi sayısında da % 45 lik bir artış meydana geldiğini saptamışlar (166).

Sonuç olarak; yaşa uyarlanmış PSA seviyesinin kullanıma girmesiyle erken yaşlarda organa sınırlı PCa yakalama oranı artmış ve yaşa uyarlanmış PSA seviyesi serum PSA seviyesinin klinikteki kullanımını da arttırmıştır.

13.2. PSA Dansitesi (PSAD)

PSAD kavramı ilk kez Benson ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Serum PSA seviyesinin TRUS ile saptanan prostat volümüne oranı ile hesaplanmaktadır. Benson' un araştırmaya sonucuna göre bu değerler BPH lilerde 0.04 ng/ml/cc PCa da ise 0.58 olarak tespit edilmiştir. Günümüzde PSAD için sınır değer olarak 0.15 ng/ml/cc kabul edilmektedir (167). PSAD bu değer üzerinde ise biyopsi önerilmektedir. Keetch ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada önceki biyopsisinde PCa saptanamamış ve persiste bir şekilde serum PSA seviyesi yüksek olan olgularda PSAD için sınır değer olarak 0.15 ng/ml/cc' yi aldıklarında PCa saptama sıklığı bu değer üstündeki olgularda, bu değer altındaki olgulara göre 3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (168). Fakat yapılan bazı çalışmalarda bu sınır değer daha alt seviyede olmasının daha yararlı olacağını savunanlar olmuştur.

Seaman ve arkadaşları serum PSA düzeyleri 4.0-10.0 ng/ml arasında olan PCa ve BPH li olgularda PSAD nin PCa lı olgularda BPH li olgulara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada bu sınır değer altında olan vakalarda takip önerilmiştir (169).

Smith ve arkadaşları sınır değer olarak 0.090 ng/ml/cc'nin kullanılması durumunda duyarlılığın % 90 özgüllüğün ise % 40 olduğunu bildirmişlerdir (170). Metlin ve arkadaşları ise 0.100 ng/ml/cc sınır değeri için % 75 duyarlılık bildirmişlerdir (171).

Bazı etkenler PSAD nin duyarlılığını etkilemektedir. Bunlar:

- 1-) Prostatın şekline bağlı farklılıklar (cihaz prostatı koni şeklinde kabul ederek hesaplama yapar, ancak prostat bezi tam olarak koni şeklinde değildir),
- 2-) Yaşa bağlı PSA değerinde değişiklikler meydana gelmesi,
- 3-) Stroma ile epitel oranındaki kisisel varyasyonlar,
- 4-) Ultrasonografiyi yapan kişiye bağlı değişiklikler (% 30 lara varan değişiklikler olmaktadır)
- 5-) Prostat gland volüm ölçümünün pahalı ve invaziv bir yöntem oluşu (169, 172).

Yukarıda sayılan faktörler ve sınır değer olarak ortak bir noktaya varılamaması nedeniyle daha geniş seri çalışmalar yapılması gerekmektedir. PSAD nin klinikteki en uygun kullanım alanı olarak Keetch ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dikkati çekmektedir.

13.3. Transizyonel Zon PSA Dansitesi

Transizyonel zon serum PSA dansitesi düzeyi, PSA nın serum PSA dansitesinden geliştirilmiş bir parametredir. Transizyonel zon serum PSA dansitesinin temelinde yatan ana fikir, BPH ın esas olarak transizyonel zon hiperplazisi sonucu gelişmesidir. Zaten periferik ve santral zonların benign hiperplazileri oldukça nadir izlenir ve serum PSA düzeylerine etkileri çok sınırlıdır. Sonuç olarak BPH ye bağlı değişiklikleri esas olarak, transizyonel zonun glandüler elemanlarından kaynaklanır (1173, 174).

İlk kez Kalish ve arkadaşları tarafından bu fikir ortaya atılmış ve PSAD ye göre güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (175).

Zlotta ve arkadaşları toplam 162 BPH ile PCa olgusunun değişik transizyonel zon serum PSA sınır değerlerini incelemişler ve 0.300 ng/ml/cc sınır değeri için spesifite (duyarlılık) % 90.9, sensivite (özgüllük) % 89.2 ve 0.350 ng/ml/cc sınır değerler için ise duyarlılığı % 89.7, özgüllüğü % 93.2 olarak bulmuşlar. Bu çalışmada önerilen sınır değeri 0.350 ng/ml/cc olarak saptamışlar. PRM de malignite bulgusu olmayan ve serum PSA düzeyi <10.0 ng/ml olan olgularda serum PSA dansitesi parametresi yerine, transizyonel zon serum dansitesinin kullanılmasının

daha etkin olacağı yönünde gerekçeleri vardır. Çünkü, serum PSA ana kaynağı transizyonel zondur ve tüm prostat glandının volüm hesaplamasında hata payı yüksektir. Bu sebeplerden dolayı transizyonal zon serum PSA dansitesi, serum PSA dansitesine göre daha hassas ve etkili bir parametredir (174, 176, 177).

13.4. PSA Artış Hızı (Velocity-PSAV)

Zaman içerisinde serum PSA düzeyinde artış hızı PSA velositesi olarak tanımlanmaktadır. Bu görüş ilk defa Carter ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (178). Carter ve arkadaşları, 2 yıl aralarla yapılan serum PSA düzeyi tayinlerine dayanan çalışmalarında serum PSA velositesi için en uygun sınır değeri 0.75 ng/ml/yıl olarak tespit etmişlerdir. Çalışmalarında 54 hasta (serum PSA düzeyleri \leq 10 ng/ml) izlenmiş ve PCa tanısı alan olguların %72 sinin serum PSA velositesi \geq 0.75 ng/ml/yıl iken, PCa olmayan olguların %5 inin serum PSA velositesi \geq 0.75 ng/ml / yıl olarak saptanmıştır (178).

Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 0.75 ng/ml/yıl sınır değeri için duyarlılık %79 ve özgüllük %66 olarak bulunmuştur (179).

Cater ve Smith; serum PSA velositesi sınır değerinin 0.75 ng/ml/yıl olarak kabul edilmesiyle, hangi zaman aralıklarında serum PSA düzeyi tayini yapılması gerekir sorusunun yanıtını ise; en az 1.5-2 yıl olarak cevaplamışlardır (179,180).

Catalona ve arkadaşları da bu zamanı 6 ay ile 1 yıl arasında olması gerektiğini savunmuşlardır (181).

Sonuç olarak, serum PSA velositesinin PCa lı olgularda BPH olgularına göre anlamlı olarak daha yüksektir ve bu ayırım için 0.75 ng/ml/yıl sınır değeri kullanılmalıdır.

PSA velositesi hesaplanırken cevaplanması gereken şu sorular ortaya çıkmıştır;

1-) PSAV tayini için PSA ölçümlerine kaç yaşında başlanmalıdır ?

2-) Yaşla birlikte ortaya çıkan hormonal değişimlerin PSAV üzerine etkisi var mıdır ? (181).

13.5. Prostat Glandı Volümüne Uyarlanmış Serum PSA Seviyesi

PCa ile BPH ayırımında kullanılan diğer bir parametredir. Babian ve arkadaşları prostat glandı volümüne uyarlanmış serum PSA düzeyleri sınır değerlerini, serum PSA düzeyi ve yaşa uyarlanmış serum PSA düzeylerinden daha anlamlı bulmuşlardır. Bu çalışma sonucunda prostat glandı volümüne uyarlanmış serum PSA değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (182).

Prostat Gland Volümü	Serum PSA Düzeyi Sınır Değeri
≤25 cc	0.0-1.66 ng/ml
25-35 cc	0.0-2.55 ng/ml
35-45 cc	0.0-3.42 ng/ml
45-55 cc	0.0-4.46 ng/ml
≥55 cc	0.0-7.63 ng/ml

Tablo 6: Volüm ve PSA değerleri

13.6. Serum Serbest, Bağlı ve Total PSA Oranları

PCa tanısının erken ortaya konmasında ve BPH den ayrılmasında PSA'nın klinik yararlılığını artırmak için geliştirilmiş yeni bir kavramdır.

PSA'nın serumda bir kaç moleküler formda olduğu (serbest ve bağlı) ve bu formların prostat bezindeki hastalığın durumuna göre değiştiği gösterilmiştir. Bağlı PSA serumda α -1-antikimotripsine (ACT) dönüşümsüz, kovalent bağlarla bağlıdır ve enzimatik olarak inaktiftir. Daha az miktarda PSA α -2-makroglobulin ile kompleks oluşturur. Serbest PSA, bağlı PSA ya göre serumda çok az bulunur ve enzimatik olarak inaktiftir. Serbest, kompleks ve total PSA oranları, PSA'nın spesifite ve sensitivitesini arttırmaya yöneliktir. Bu yönde birçok çalışma yapılmış olup kullanılacak en uygun sınır değer ve hangi PSA aralıklarında kullanılması faydalıdır gibi soruların cevabı bulunmaya çalışılmıştır.

1991 yılında Stenman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PCa olgularında total serum PSA içerisindeki PSA-ACT oranının, BPH olgularına göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada bu oran kullanıldığında yalancı

pozitiflik oranı önemli ölçüde azaltılmış olup BPH ve PCa ayrımı yapmada daha etkindir denilmiştir (183).

Lilja ve arkadaşları yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişler ve PCa da tek başına spesifitesi % 43 olan total PSA değerini; PSA-total / PSA-ACT yada serbest PSA / PSA-ACT oranları kullanıldığında % 68 e yükseldiğini bildirmişlerdir (184).

Literatürde PSA oran parametresi için 3.0-10.0 ng/ml arası serum total PSA seviyesine sahip olguların en uygun grup olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Bangma ve arkadaşları (185, 186), Stenman ve arkadaşları (187), Leinonen ve arkadaşları (188), ile Vashi ve arkadaşlarının (189), yaptıkları çalışmalarda BPH ve PCa ayrımını yapmada serum total PSA düzeyi ≤ 10 ng/ml olan olgularda bu parametrenin daha etkin olduğu ortaya konmuştur. Yapılan bu çalışmalarda sınır değer olarak "0.15 " baz alınmıştır. Bu paramete kullanıldığında özgüllük belirgin olarak artarken, duyarlılıkta hafif bir düşüş meydana gelmektedir.

Oesterling ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PSA-ACT ve serbest PSA için yaşa bağımlı aralıkları belirlemişler yaşa bağımlı total PSA referans aralığı ile korele olduğunu göstermişlerdir (190, 122).

Yaş Aralığı	PSA Seviyesi(ng/ml)-Beyaz Irk	PSA Seviyesi(ng/ml)-Siyah Irk
40-49	0.0-2.5	0.0-2.0
50-59	0.0-3.5	0.0-4.0
60-69	0.0-4.5	0.0-4.5
70-79	0.0-6.5	0.0-5.5

Tablo 7: Yaş aralığı

Yaş Aralığı	Total PSA (ng/ml)	Kompleks PSA (ng/ml)	Serbest PSA (ng/ml)	Serbest/Total PSA
40-49	2.0	1.0	0.5	0.15
50-59	3.0	1.5	0.7	0.15
60-69	4.0	2.0	1.0	0.15
70-79	5.5	3.0	1.2	0.15

Tablo 8: Yaşa uyarlanmış PSA değerleri.

14. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hastalığın erken evresinde klinik bulgulara dayanarak tanı koymak zordur. Genellikle belirti ve bulgu vermezler. BPH prostat bezinin üretrayı çevreleyen santral bölgelerinden köken alması nedeniyle erken evrede obstrüktif belirtiler verir. Buna karşın PCa bezin periferik bölgelerinden köken alır ve obstrüktif belirtiler ancak tümör belirli bir büyüklüğe ulaştığı zaman ortaya çıkar. Ancak obstrüktif semptomlar belirdikten sonra süratle ilerler ve hastaların yaklaşık 1/4 ü akut üriner retansiyon ile başvururlar.

Tümör nekrozu, enfeksiyon ve / veya obstrüksiyon nedeniyle hematüri görülebilir. Tümörün rektuma doğru büyüyerek bası yapması sonucu, gaita kalibresinde incelme, ağrılı defekasyon gözlenebilir. Tümörün perinöral invazyonu sonucu rektal veya perineal ağrı yakınması ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık 1/3 ü metastatik hastalığa ait belirti ve bulgularla başvurur. Kemik ağrıları metastatik hastalıkta en sık görülen belirtidir. Genellikle lumbosiyatalji şeklindedir. Halsizlik, iştahsızlık, zayıflama ileri evre tümörlerde görülebilen genel belirtilerdir. PCa'nın tanısında PRM altın standardı oluşturur. Ürolog tarafından yapılacak rektal muayenede prostatın büyüklüğü, kıvamı, lobülasyonu ve sınırları tesbit edilir. Prostat bezinde gelişen malign doku, rektal muayenede kemik sertliğinde palpe edilir. Bu şekilde kemik ya da tahta sertliğinde tuşe rektal bulgusu PCa için tanı koydurucudur (4, 24, 191)

15. YAYILIM YOLLARI

PCa direkt invazyon, lenfatik ve hematojen olmak üzere başlıca 3 yoldan yayılım gösterir. Direk yolla, prostat stroma, duktus ve asini yapılarına, perinöral yapılar, vesika seminalis, mesane, rektum ve çevre kas dokularına invaze olur. PCa'nın en istenmeyen komplikasyonu hematojen yolla yayılarak kemiklere metastaz yapmasıdır. Bunun sebebi prostat venleri ile perivertebral venler arasında anastomozu sağlayan Batson venlerinin varlığıdır. Kemiklerde osteoblastik lezyonlara neden olur ve radyolojik olarak paget hastalığı ya da osteosarkoma benzer. PCa'dan ölen hastaların % 85 inde kemik metastazı bulunur. Bu metastazlar sıklık sırasına göre; lomber vertebralar, pelvik kemikler, femur başı, torasik vertebralar, kostalar,

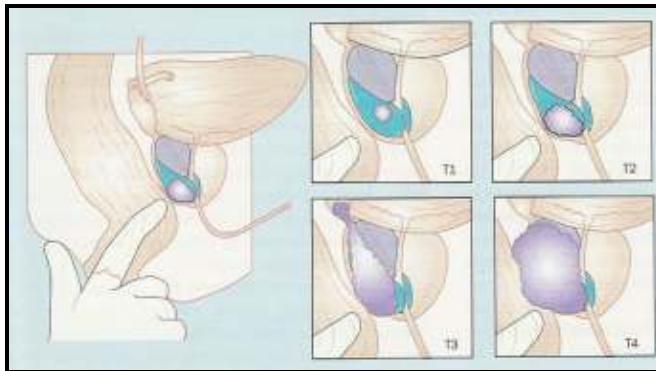
sternum, kafatası kemikleri ve humerusta görülürler. Vertebra metastazlarında epidural kitlelere ve kompresyona yol açar. Kafa tası kemiklerine metastaz da kranial sinir defektlerine sebep olur. Kemik metastazları, hastaların yaşam konforunu önemli ölçüde düşüren ve çok şiddetli ağrıya yol açan klinik durumlardır. Kan yolu ile organlara yayılımda en fazla akciğer, karaciğer ve böbrek üstü bezlerine olur (1, 3, 25, 191).

16. KLİNİK EVRELEMEDE KULLANILAN PARAMETRELER

Hastalığın lokal yayılmasının sınırlarını çizmenin standart yolu PRM dir. Lenf nodüllerinin tutulumunu saptamak için de bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans kullanılır. Metastatik tutulum için kemik sintigrafisi kullanılmaktadır (1).

16.1. Parmakla Rektal Muayene (PRM)

PRM tümörün yaygınlığı, hacmi ve yerleşimine ilişkin prognostik bilgiler verir. Bu gözlemler anormal yapıdaki alanın sertlik ve endürasyonuna ve kapsül dışı yayılımın varlığına dayanır. Ayrıca prostat endürasyonu laterale, pelvis ve rektum duvarına yayılabilir ve palpabl seminal vezikül endürasyonu hissedilebilir. PRM ile evrelendirme bir kaç nedenden yüksek derecede hatalı bir yöntemdir. PRM bir ölçüde muayene edenin deneyimine bağlıdır ve bu nedenle yorumlama hataları içerebilir. Patolojik incelemeyle karşılaştırıldığında tümörün hacmi sıklıkla daha düşük tahmin edilir. PRM evre T1 kanserlerini tamamen gözden kaçırabilir. BPH, granülomalar, kalsifikasyonlar, prostatit ve kronik enflamasyon yalancı pozitif bulgulara yol açabilir (1, 4).



Resim 7 : PRM ve PCa (4).

16.2. Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS birkaç yolla PCa tanı ve evrelendirilmesinde yararlı olur: Palpabl olmasalar bile hipoekojenik özelliklerinden dolayı bu kanserlerin %60 ını tanımlayabilir. Kanserin olasılıkla yoğun, yüksek derecede hücresel özelliği nedeniyle hücreler arasındaki minimal enterfaz en düşük derecede internal ekojenisite oluşturur. Kayda değer bir özellik de kanserlerin %40 ının izoekoik veya hiperekojenik olabilmesidir. Biyopsi iğnesinin farklı kadran veya sekstantlara doğru biçimde yerleştirilmesi sayesinde yeterli örnek alınabilir. Kanserin grade ve evresi prognoz ve tedaviyi etkilediğinden bu önemli bir konudur.

California Üniversitesi'nde yapılan çalışmalar TRUS eşliğindeki sistematik biyopsilerin, PRM veya random biyopsilere göre kanseri en doğru biçimde evrelendirip, grade' ini belirlediğini göstermiştir. Kapsül dışı yayılımı saptamak açısından TRUS, PRM den daha duyarlıdır. TRUS, hastaların çoğunda MRI ya göre daha ekonomik bir seçenek oluşturur. TRUS, seminal veziküller gibi diğer alanların da eş zamanlı biyopsisine olanak tanıyarak evrelendirmenin doğruluk derecesini yükseltir.

TRUS un dezavantajları; pelvik lenf nodülleri incelenemediğinden BT veya MRI gerekliliği, yüksek bir yalancı pozitiflik (BPH ve prostatit gibi başka hipoekoik lezyonların varlığı nedeniyle) ve negatiflik yüzdesi (izoekoik ve hiperekoik görüntü veren karsinomlar nedeniyle) olarak bildirilmektedir.

TRUS ile evrelendirmenin hassasiyet derecesinin %64, spesifitesinin %78-99 ve sensitivitesinin %59-78 olduğu bildirilmiştir. Seminal vezikül tutulumunu tanımlamadaki hassasiyeti ise %77-85 dir (1).

16.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yalnızca lenf nodülü metastazından kuşkulandıığında PCa yı evrelendirmek için BT kullanılır. Hastalarda PSA (> 20 ng/ml) ve Gleason skoru yüksekliği (> 7) saptanmadıkça, BT taraması nodüllerin değerlendirilmesi için kullanılan bir yöntem değildir. Ancak cerrahi girişim veya radyoterapi sonrası adenopati değerlendirilmesi açısından yararlı olabilir. BT nin patolojiyi saptayabilmesi için hastalığın yayılmış olması gerekir. Lenf nodüllerine metastazları tanımlamada BT nin sensitivitesi %50-

75, spesifisitesi %86-100 ve doğruluk derecesi %83-92 arasında değişmektedir. Nodül tutulumu için saptanan kriterler yalnızca nodül büyüklüğüne dayanır ve bu nedenle sıklıkla yalancı pozitif ve negatif sonuçlar alınır (1).

16.4. Manyetik Rezonans (MRI) Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) maliyeti ve BPH ve PCa'nın görüntülerinin MRI da örtüşmesi nedeniyle PCa'yı tanımlamada yararlı değildir. Kapsül dışı yayılımın ve seminal vezikül tutulumunun evrelendirilmesinde MRI'nın TRUS'tan daha hassas olduğu anlaşılmaktadır. Evrelendirmede doğruluk derecesi %83-89, sensitivitesi %88-90 arasında değişir. Çok merkezli konvansiyonel MRI ile TRUS evrelendirmesinin karşılaştırmalı bir denemesinde TRUS'un doğruluk derecesi %65 iken MRI'nın %75 olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda endorektal MRI oldukça sık kullanılmaya başlanmış ve bu teknik kapsül dışı yayılımın tanımlanmasında MRI'nın hassasiyetini arttırmaktadır.

Daha önce belirtildiği gibi hastaların çoğu ayrıca başka nedenlerden de TRUS çektirebildiklerinden ilaveten MRI gerekliliği sınırlıdır. Sınır koruyucu cerrahi girişim düşünülen genç hastalarda nörovasküler demetin koronal görüntüsünü tanımlamak açısından MRI yararlı olur. Diğer bütün hastalarda maliyetinin yüksekliği, uygulama süresinin uzunluğu ve testlerin tekrarlanma gerekliliği MRI kullanımını kısıtlar. Lenf nodüllerinin evrelendirilmesi için enine kesitli görüntülemenin gerekli olduğu olgularda, endorektal MRI'ya prostat anatomisine ilişkin ek bilgiler sağladığından bu olgularda MRI BT'ye tercih edilir (1).

16.5. Pelvik Lenfadenektomi:

PCa da lenf nodülleri tutulumunu saptamanın en doğru sonuç veren yöntemi hala pelvik lenfadenektomidir. Amaç prostatın primer ve sekonder lenfatik drenaj alanlarından örnekler alınarak metastazların varlığını belirlemektir. Ürologların çoğu, diseksiyonun sınırlarının dış yanda eksternal iliyak arterin medial yarısı, yukarıda internal ve eksternal iliyak arterlerin çatalı, aşağıda femoral kanaldaki Cloquet nodülü hizası ve iç yanda obturator fossayla belirlendiği alandaki tüm nodülleri içeren modifiye bir nodül diseksiyonu tekniğini kullanır. İliyak arter lenfatiklerinin lateral

yarısının korunması pelvik lenfatik dokunun radikal rezeksiyonundan sonra olduğu gibi alt ekstremitelerin ödem riskini en alt düzeye indirir. Pelvik lenfadenektominin diğer komplikasyonu hastaların %3 ünden azında görülen semptomatik pelvik lenfosellerdir.

Son zamanlarda birkaç araştırmacı preoperatif PSA değerleriyle biyopsi materyalinin GS sini kombine ederek önemli sayıda hastada nodül diseksiyonunu gereksiz kılabilen yeterli bilgileri sağlayabilmiştir. Halen PCa tanısı konan hastaların %90 ından fazlasında hastalık henüz lenf nodüllerine yayılmadığından bu önemli bir konudur. Narayan ve arkadaşlarının çalışmaları preoperatif PSA sı 10 ng/ml altı ve Gleason skoru 6 veya altı olan hastalarda lenf nodülü tutulumu riskinin %1 den düşük olduğunu ileri sürmektedir. Bay Area' daki 5 tıbbi merkezden 1000 den fazla hastayı kapsayan bir seride hastaların %42 si bu kategorideydi ve nodül diseksiyonundan kaçınmak olasıydı (1).

16.6. Kemik Sintigrafisi (KS)

Teknesyum 99m ile işaretlenmiş metilen difosfanat kullanılarak uygulanan KS i PCa da sistemik metastazları değerlendirmek açısından en sık kullanılan ve en güvenilir yöntemdir. KS ilerin yalancı pozitiflik oranı %2 den daha düşüktür. Hastalıklı bölgelerin düz filmleriyle tanı kanıtlanır. Yalancı pozitifliğin sık rastlanılan nedenleri olarak, omurganın ve ekstremit eklemlerinin dejeneratif artrit i, paget hastalığı, ve bu bölgelerin özellikle kaburgaların maruz kaldığı travmalardır. KS de açıklaması yapılamayan izole lezyonların ayrıntılı araştırılması gereklidir. İnce kesitli BT veya lokalize MRI yararlı olabilir. Aksi halde bir kemik biyopsisi yararlı olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda preoperatif PSA ları 10 ng/ml den aşağı olan hastalarda KS iden vazgeçilebileceğini göstermişlerdir.

17. KLİNİK EVRELEME

PCa nın evrelemede en sık olarak kullanılan sistemler 'Organ System Coordinating Center' TNM Klasifikasyonu ve AUA (Modifiye Jewett) evrelemesidir. Aşağıdaki tabloda her iki sisteme göre evreleme görülmektedir (Tablo 9)(62).

TNM	Evreleme Sistemi	Evre	AUA - Modifiye Jewett Sistemi
Tx	Primer tümör saptanamaz		
To	Primer tümör kanıtı yok		
T1a	Histolojide rastlantısal olarak rezeke edilen dokunun %5 inden az tümör	Evre A1	Fokal
T1b	Histolojide rastlantısal olarak rezeke edilen dokunun %5 inden fazla tm	Evre A1	Yaygın
T1c	Palpe edilemeyen, PSA yüksekliği nedeniyle tanımlanan tümör	EvreBo	
T2a	Palpabl,bir lobun yarısından az	Evre B1	Palpabl,bir lobta ve ve 1.5 cm den küçük
T2b	Palpabl,bir lobun yarısından fazla		
T2c	Palpabl,her iki lobu tutmuş	Evre B2	Palpabl,her 2 lobu tutan ve 1.5 cm den büyük
T3a	Tek taraflı,kapsül dışı yayılım	EvreC1	Vesikula seminalis tutulumu yok
T3b	Çift taraflı,kapsül dışı yayılım		
T3c	V.seminalis tutulmuş	Evre C2	Tek veya çift taraflı V.seminalis tutulmuş
T4a	Mesane boynu,dış sfinkter veya Rektumtutulmuş		
T4b	Perine kasları tutulmuş veya pelvis duvarına fikse		
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi		
No	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok	Evre D1	Pelvik lenf nodlarına metastaz veya hidronefroza neden olan üretral obstrüksiyon
N1	Tek bir nodül ve çapı ≤ 2 cm		
N2	Tek bir nodül ≥ 2 cm ≤ 5 cm veya Birden fazla nodül < 5 cm		
N3	Tek veya birden fazla 5 cm den büyük nodüller		
Mx	Uzak metastaz varlığı Değerlendirilemedi		
Mo	Uzak organ metastazı yok		
M1a	Bölgesel lenf nodları dışında tutulum var	Evre D2	Uzak lenf nodları,kemik,akciğer veya yumuşak doku tutulumu
M1b	Kemik metastazı		
M1c	Diğer organ metastazları		

Tablo 9: Klinik Evreleme

18. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Prognozu etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır (3).

1-) *Klinik Stage* : Çok önemli prognostik faktördür. İleri stage PCa da prognoz oldukça kötüdür (3).

2-) *Patolojik stage* : Tümör miktarını gösteren belirgin göstergedir. Etraf dokulara invazyon, grade ve stage ile koreledir. Rekürrenslerde önemlidir (3, 192).

3-) *Mikroskopik grade* : Histolojik differansiasyon ve biyolojik davranış arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttur. Gleason grade' lemesi ve Gleason skoru önemli prognostik faktördür. Tümörün agresifliğinin bir göstergesidir (3, 193, 194).

4-) *Cerrahi sınır* : Pozitif sınırlar hastalığın ilerlemesi ile güçlü korelasyon gösterir (3).

5-) *Tümör volümü* : Gleason grade, kapsül penetrasyonu, kapsül sınırı, veziküla seminalis ve lenf nodu metastazı ile korelasyon gösterir. Mc Neal yaptığı çalışmada, asemptomatik, latent PCa sınırları olan hastalardaki tümör volümünün 0.1 cc den az olduğunu, volüm arttıkça tümörün belirginleştiğini tespit etmiş, gleason skor ile volüm arasında ilişki olduğunu, volüm artışı tümörün yayılımında etkili olduğunu bildirmiştir (3, 104, 195-199).

6-) *Yaş* : 40 yaş üzerindeki erkeklerde daha sık olmasına karşın 35 yaş altında görülen vakalar daha kötü diferansiye ve daha agresif özelliklere sahiptirler.

7-) *İrk* : Siyah erkeklerde, stage, grade ve mortalite aynı yaş beyaz erkeklerle göre daha fazladır.

8-) *Başlangıç teşhis metodu* : TUR ile teşhis etmek iğne biyopsisine göre daha çok yayılıma neden olmaktadır.

9-) *Serum PSA düzeyi* : Prognozla yakından ilişkilidir. Tümör volümü, yayılımı ve tedaviye cevapta önemli bir belirleyicidirler (3, 200-202).

10-) *PSA ve PAF immunreaktivitesi* : Bu iki belirleyicinin immunolojik olarak negatif olması agresiflik göstergesidir.

11-) *Perinöral invazyon* : Ekstrapubik yayılımla koreledir (3,203).

12-) *Lenfovasküler invazyon* : Tümör ilerlemesine neden olur.

13-) *Neovaskülarizasyon* : Mikrodamar yoğunluğu patolojik aşamayı gösteren bağımsız faktördür. Tümör progresyonuna neden olur.

14-) *Nöroendokrin özellik*: Kötü prognoz ve diferansiasyonu gösterir (3, 204).

15-) *Androjen-reseptör durumu* : Reseptör belirlenemezse prognoz kötüdür.

16-) *DNA ploidi* : Tümör aneuploidisi flow sitometri ile tespit edilir. Flow sitometri S fazındaki hücrelerin saptanması yanısıra yüksek gleason skoru, lokal ve uzak yayılımla ilişkilidir. Tümör hücrelerinin DNA içeriğini benign hücre ile kıyaslayarak DNA indeksi hakkında da bilgi verir. Normal bir hücrenin DNA içeriği diploid değer olarak kabul edilir, GO/G1 fazında DNA içeriği sabit olacağı için bu dönemde hücrelerdeki DNA miktarındaki her türlü fark anormaldir ve anöloid olarak tanımlanır. Anormal ploidi ve yüksek S faz oranı, kısa hastalıklı dönem ve kötü prognozu belirler. Flow sitometri veya statik tekniklerle tanımlanan bu parametre özellikle prostat tümörlerinde prognostik bir değere sahiptir. DNA ploidi ile grade, klinik gidiş, yüksek gleason skoru, lokal ve uzak yayılım arasında ilişki bulunmuştur (3, 45, 205).

17-) *Proliferasyon indeksi* : Ki-67 ile yapılan ölçümde, proliferasyonu fazla olan tümörler ileri grade, stage ve kötü prognoza sahiptir (3, 206-208).

18-) *Kromozomal anomaliler* : Klonal karyotipik anomalilerde yaşam süresi kısadır ve prognoz kötüdür.

19-) *p53 ekspresyonu* : PCa larda mutand p53 bulunmuştur. İleri stage ve grade PCa larda bağımsız bir parametredir. p53 tümör süpresör geni kanserlerin yarısından fazlasından sorumlu tutulan, malign transformasyon, apoptozis, genomik DNA tamiri ve hücre ölümü gibi olaylarla ilgilidir.

20-) *ras onkogeni* : p21 ras onkogeni ekspresyonu ile nükleer anaplazi, mikroskobik grade, prognoz arasında ilişki vardır.

21-) *bcl-2* : PCa rekürrenslerinde etkin olabilir.

22-) *Tümör hücre sirkülasyonu* : PCa rekürrenslerinde etkindir. PSA ölçümleri RT-PCR tekniği ile ölçülebilirler.

23-) *Diğer moleküler genetik faktörler* : 8q, p21-waf1, p27-kip1, p34-cdc-2, p120, değişik siklinler ve cathepsin-D (3). Yapılan bir çalışmada NOR cisimciklerinin, prostatın malign olgularında, benign olgularına göre daha yüksek oranda bulunmuş ve sonuç olarak NOR cisimcikleri tedavinin takibi yanı sıra prognoz tahmininde de yol gösterici olduğu bildirilmiştir (209).

19. TEDAVİ

Lokalize Hastalığın Tedavisi

Düşük evreli (T1 ve T2) hastaların geçerli tedavisi Radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapidir (RT). Her iki tedaviden sonra hastaların uzun dönemde sağkalımı %80-90 civarındadır. Tedavinin ölüm oranı %1 in altındadır. (1).

Radyoterapi (RT)

RT sonrası evre T1 kanserlerin 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları sırasıyla % 83 ve 68 dir. Evre T2 kanserler için 5 ve 10 yıllık sonuçlar % 72 ve 52 dir.

Neoadjuvan Hormonal Tedavi

LHRH agonistleri ve flutamid gibi antiandrojenlerle uygulanan tedavinin amacı tümörü küçültmek ve kanser pozitif sınırların oluşma sıklığını azaltmaktır.

Kanser Pozitif Sınırları Olan Hastaların ve Kapsül Dışı Yayılım Gösteren Hastaların Tedavisi

Bilateral tutulumda kanser sınırlarının dikkatli, titiz, geniş bir eksizyonu ve sınır koruyucu cerrahiden vazgeçerek bazı pozitif sınırlı olgular önlenebilir. Diğer hastalarda RT ve hormonal tedavi gibi postoperatif adjuvan tedavi yararlı olabilir.

Lokal Yayılımlı Hastalığın Tedavisi

Lokal yayılımlı hastalarda (T3, T4 veya C evresindeki PCa) RT önerilir. Nüks gelişme sıklığının yüksekliği nedeniyle bu hastalarda cerrahi girişim önerilmez.

Prostatın Kriyoablasyonu

Kriyoablasyon dondurma yöntemini kullanarak dokuların dökülmesi veya absorpsiyonunun sağlanmasıdır. Yüksek postoperatif üretrokutanöz fistül ve rektal travma insidansı nedeniyle bugün terk edilmiştir.

Pelvik Nüksün Tedavisi

RP den sonra hastaların yaklaşık %15-20 sinde pelvik nüks görülmektedir. Bu nüksler genellikle RT ile tedavi edilir.

Metastatik Kanserin Tedavisi

Metastatik hastaların ortalama sağkalım süresi yaklaşık 2 yıldır. Tedaviye rağmen hastaların %80 i 5 yıl içinde ölmektedir. Son zamanlara kadar en çok kullanılan diethylstilbestrol (DES) olmak üzere östrojenler ve orşiyektomi hormonal tedaviye karşı başlıca iki seçeneği oluşturuyordu. DES kadar etkili ve daha az toksik olabilen bir kaç yeni ajan mevcuttur.

Östrojenler: DES en çok 3mg/gün dozajda etkilidir. DES primer olarak LH yi baskılayarak testosteron üretimini engeller.

Orşiyektomi: Testiküler kaynaklı androjenleri yok etmenin en iyi yolu orşiyektomidir. Sakıncası kastrasyonun neden olduğu psikolojik travmadır.

LH-RH Agonistleri: Luteinizan serbestleştirici hormon (LH-RH) ajanları hipofizer gonadotropin üretimini önce uyarıp sonra inhibe ederek etki eder.

Antiandrojenler: Antiandrojenler androjen sentezini veya androjenik aktiviteyi inhibe ederek etki gösterirler.

Kombine Androjen Blokajı: Bir antiandrojeni bir LH-RH analogu veya orşiyektomi ile kombine ederek maksimal androjen blokajı sağlar

Sitotoksik Kemoterapi: Metastatik hastalık için sitotoksik kemoterapi sonuçları ümit verici olmamıştır. Kemoterapötik ajanların etkinsizliğinden sorumlu faktörler, yavaş çoğalma hızı, düşük mitotik indeks, kemik iliği infiltre olmuş hastalarda kemoterapinin etkisiz kalması ve başka hastalıkların varlığıdır. Değişik çalışmalarda PCa hücrelerinin kemoterapiye oldukça dirençli olduğu anlaşılmıştır.

Palyatif Tedavi: Metastatik hastalıklı asemptomatik hastalara aktif gözetime karşın yalnız başına orşiyektomi veya kombine androjenblokajı seçenekleri sunulmalıdır. Lokalize kemik ağrısı lokalize ışınlama veya hormonlarla tedavi edilebilir.

20. MATERYAL METOD

Çalışmamızda, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, Ocak 2004 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında prostat adenokarsinomu (PACa) tanısı almış 68 olgu ile yine aynı tarihler arasında benign prostat hiperplazisi (BPH) tanısı almış 55 olgu incelendi. % 10 luk formalin ile tespit edilen dokulardan uygun örnekler alınarak ototeknikon ile doku takip işlemlerine tutuldu. Daha sonra dokular parafin içerisine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınıp lam üzerine yapıştırıldı. Lamalar Hematoksilen-Eosin ile boyandı. Kanada balsamı kullanılarak lamel ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Örnek alanlar fotomikroskop ile görüntülendi. Histolojik grade olarak Gleason sistemi kullanıldı.

Olguların total ve serbest PSA değerleri Üniversitemiz Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında Beckman Coulter DXI800 marka cihazları kullanılarak, aynı kuruluş ve aynı marka kitlerle 'chemiluminescence' metodu ile ölçüldü.

Olguların klinik gözlem dosyaları Fakültemiz arşivinden temin edildikten sonra, klinik gözlem dosyalarından; total prostat spesifik antijen (t-PSA), serbest PSA (s-PSA), parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS), bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafi (KS) sonuçları temin edildi. Bu sonuçlar ışığında WHO ve TNM sınıflamasına göre evrelendirildi.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak 'SPSS for Window's 10.0' programı ile istatistiksel analiz yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma şekline özetlendi. Gruplar arası karşılaştırma için Student-t testi kullanıldı. Parametreler arası ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. Cut-off noktası tespiti için ROC analizi yapıldı ve anlamlılık değeri olarak 0.05 seviyesi alındı. Parametrik şartların sağlanmadığı 2 den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi, gruplar arası farkı ortaya koymak için de Mann-Whitney Testi'nden yararlanıldı.

21. BULGULAR

PACa olgularının 29 tanesi iğne biyopsi (İB) materyali, 27 tanesi transüretal rezeksiyon (TUR), 12 tanesi (P) prostatektomi materyalinden, BPH olgularının 38 tanesi TUR, 10 tanesi P, 7 tanesi İB, materyalinden oluşmaktadır.

PACa olgularında ortalama yaş $72,49 \pm 8.29$ yıl olup yaş aralığı 51-101 yıl arasında, BPH da ise ortalama yaş $69,67 \pm 8.08$ yıl yaş aralığı ise 52-82 yıl olarak bulunmuştur (Tablo: 10).

	İB	%	TUR	%	P	%	TOPLAM	ORTALMA YAŞ	YAŞ ARALIĞI
PACa	29	42.6	27	39.7	12	17.7	68	$72,49 \pm 8.29$	51-101
BPH	7	12.8	38	69	10	18.2	55	$69,67 \pm 8.08$	52-82

Tablo 10 : PACa ve BPH olgularının dağılımı ve yaş ile ilgili parametreler.

PACa ve BPH olgularının tamamında t-PSA ve s-PSA değerlendirildiğinde; PACa lı 68 olguda t-PSA ortalaması 67.091 ± 5.32 ng/ml , BPH lı 55 olguda ise t-PSA değeri 4.701 ± 1.02 ng/ml olarak saptandı. s-PSA değerleri incelendiğinde ise PACa olgularında 8.007 ± 7.263 ng/ml, BPH olgularında ise 1.383 ± 1.231 ng/ml olarak tespit edildi (Tablo: 11).

Ortalama değerler	Total PSA (ng/ml)	Sebest PSA (ng/ml)	Serbest/totalPSA
PACa	67.091 ± 5.32	8.007 ± 7.263	0.15508 ± 0.0788
BPH	4.701 ± 1.02	1.383 ± 1.231	0.28121 ± 0.1882

Tablo 11: PACa ve BPH olgularında PSA parametreleri.

PACa ve BPH olguları t-PSA seviyeleri açısından incelendiğinde 0-4ng/ml değerleri arasında 1 adet PACa olgusu ile 27 adet BPH olgusu saptandı. 11 PACa olgusu ile 24 BPH olgusunda ise t-PSA değeri 4,1-10 ng/ml düzeyinde saptandı.

56 PACa olgusu ile 4 BPH olgusunda ise t-PSA değeri 10 ng/ml den daha büyük olarak tespit edildi (Tablo: 12).

TOTAL PSA SEVİYESİ	PACa OLGU SAYISI	BPH OLGU SAYISI
0-4 ng/ml	1	27
4,1-10 ng/ml	11	24
≥10 ng/ml	56	4

Tablo 12 : PACa ve BPH olgularında PSA aralıklardaki olgu sayısı

68 PACa olgumuzun 48 tanesine total prostat spesifik antijen (t-PSA), serbest PSA (s-PSA), parmakla rektal muayene (PRM), transrektal ultrasonografi (TRUS), bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafi (KS) sonuçları ışığında klinik olarak evreleme yapılabildi. Bunlardan da 5 olgu Evre A da, 12 olgu Evre B de, 14 olgu Evre C de, 17 olgu ise Evre D olarak bulundu.

Tüm PACa olgularımıza (68 olgu) Gleason sistemine göre skor verdik. Gleason grade' lemesinde tümörde hakim olan grade; primer grade, daha az olarak izlenen grade ise; sekonder grade olarak belirtildi. Eğer sekonder grade tümörün %5 inden daha az yer kaplıyorsa bu grade ihmal edildi. Tümörde tek grade varsa iki ile çarpılarak total skor elde edildi. Gleason Skor 2 ile 10 arasında değerlere sahip olup başlıca 3 kategoriye ayrılmaktadır. Gleason skoru (GS) 7 olan olgular, her ne kadar orta grade grubuna dahil dahil olsalar da, son yapılan çalışmalarda bu skora sahip olguların ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da GS si 7 olan olguları ayrı bir grup olarak ele aldık aşağıdaki tablodaki (tablo 13) verileri elde ettik. İğne biyopsilerindeki GS uyumsuzluğunu minimal seviyeye indirebilmek için, mikroskopisinde gördüğümüz en yüksek 2 grade nin toplamını GS olarak hesapladık (12).

68 PACa olgumuzun 5 tanesi; GS 2-4, 23 tanesi; GS 5-6, 27 tanesi; GS 7, 13 tanesi ise GS 8-10 değerlerine sahipti.

Klinik evre verilen 48 olgudan ise 4 tanesi: GS 2-4, 15 tanesi; GS 5-6, 19 tanesi; GS 7, 10 tanesi ise GS 8-10 değerlerine sahip idi.

GS 2-6 arasında olan 19 olgunun tamamı Evre A, B, C (lokalize evre), GS 7-10 olan 29 olgunun 12 tanesi Evre B ve C (lokalize evre) 17 tanesi ise Evre D (metastatik evre) de idi. GS arttıkça evrede korele olarak artmaktadır. (Tablo 19).

Serum PSA seviyesi PSA düzeyi 10 ng/ml ve üzerinde olan olgularda klinik evrelere göre GS dağılımına baktığımızda GS ile klinik evrenin korelasyonu dahada belirgin bir hale gelmiştir. Toplam 39 olgunun 23 tanesi (%59) lokalize evre 16 tanesi (%41) ise metastatik evrede saptanmıştır (Tablo 14).

EVRE	GS 2-4	GS 5-6	GS 7	GS 8-10	TOPLAM
A	1	4	-	-	5
B	3	7	2	-	12
C	-	4	6	4	14
D	-	-	11	6	17
TOPLAM	4	15	19	10	48

Tablo 13: PACa olgularında klinik evrelere göre GS dağılımı.

EVRE	GS 2-4	GS 5-6	GS 7	GS 8-10	TOPLAM
A	-	1	-	-	1
B	3	4	1	-	8
C	-	4	6	4	14
D	-	-	11	5	16
TOPLAM	3	9	18	9	39

Tablo 14: PACa da serum total PSA düzeyi 10 ng/ml ve üzerinde olan olgularda klinik evrelere göre GS dağılımı.

Serum total PSA düzeyi 0-10 ng/ml aralığında olan 9 olguyu klinik evrelere göre GS dağılımını incelediğimizde vakaların 8 tanesi lokalize evrede 1 tanesi metastatik evrede tespit edilmiştir. Düşük PSA sı olan olgularda hastalık daha çok olarak lokalize seyretmektedir (Tablo 15).

EVRE	GS 2-4	GS 5-6	GS 7	GS 8-10	TOPLAM
A	1	3	-	-	4
B	-	3	1	-	4
C	-	-	-	-	-
D	-	-	-	1	1
TOPLAM	1	6	1	1	9

Tablo 15: PACa lı olgularda klinik evrelere göre GS dağılımı.

GS arttıkça buna korele olarak ortalama serum PSA seviyeside artış göstermektedir (Tablo 16).

	GS 2-4	GS 5-6	GS 7	GS 8-10
Total PSA (ng/ml)	13.88±1.23	24.76±4.45	90.12±7.32	113.77±9.56

Tablo 16 : GS daki PSA parametreleri.

Klinik evre arttıkça buna korele olarak ortalama serum PSA seviyeside artış göstermektedir (Tablo 17).

EVRE	A	B	C	D
Total PSA (ng/ml)	7.5±2.54	19.3±6.34	69.4±6.54	120.2±8.65

Tablo 17 : Klinik evrelemeye göre PSA Parametreleri.

Lokalize ve metastatik evre olgularında ortalama serum PSA seviyeleri arasında belirgin olarak fark saptanmıştır (Tablo 18).

EVRE	LOKALİZE	METASTATİK
Total PSA ng/ml	44.8±6.76	120.2±8.65

Tablo 18 : Lokalize ve metastatik evredeki PACa olgularında PSA değerleri.

	GS 2-4	GS 5-6	GS 7	GS 8-10	TOPLAM
I.B	1	15	10	3	29
TUR	-	5	15	7	27
P	3	4	2	3	12
TOPLAM	4	24	27	13	68

Tablo 19 : Materyal türüne göre GS dağılımı.

Gleason skoru 7 olan fakat primer grade' i farklı olan olgularda ortalama serum PSA seviyesi ve klinik evre arasında farklılıklar saptanmıştır (Tablo 20, 21)

	GS 3+4	GS 4+3	TOPLAM
İB	5	5	10
TUR	9	6	15
P	1	1	2
TOPLAM	15	12	27

Tablo 20 : Materyal türüne göre GS toplam 7 olan olguların dağılımı

	GS 3+4	GS 4+3	TOPLAM
EVRE A	-	-	-
EVRE B	2	-	2
EVRE C	4	2	6
EVRE D	4	7	11
TOPLAM	10	9	19

Tablo 21 : Materyal türüne göre GS toplam 7 olan olguların evre dağılımı

Yaş aralığına göre olgular incelendiğinde olguların çoğunluğunun 60-79 (%78) yaş aralığında, en fazla olgu ise 70-79 yaş (%47) aralığında tespit edilmiştir (Tablo 22).

YAŞ ARALIĞI	50-59	60-69	70-79	80-89	90 VE ÜZERİ	TOPLAM
OLGU SAYISI	3	21	32	11	1	68
% (YÜZDE)	%4.4	%30.9	%47	%16.1	%1.4	%100

Tablo 22 : PCa olgularının yaş grubuna göre dağılımı.

22. TARTIŞMA

PCa erkeklerde en sık görülen kanser olup, istatistiksel açıdan tüm kanserlerin %32 sini oluşturur. Kansere bağlı ölümlerde Akciğer kanserinden sonra ikinci sırada olup kansere bağlı ölümlerin %10 undan sorumludur. Tespit edilen PCa vakalarının %75 i 65 ve üzeri yaştadır ve %95 i 45-89 yaş arasında teşhis edilmektedir. PCa ların biyolojik davranış ve metastatik potansiyellerinde büyük değişkenlikler vardır. Bu farklılıklar ve klinik davranışlarındaki değişkenlikler, farklı evrelerdeki prostat kanserinde uygun tedavi seçeneklerini belirlemede zorluklara neden olmaktadır. Tedavinin etkinliği; hastanın yaşına, tıbbi uygunluğuna, kanserin evre ve grade' ine ve nihayet hastanın bulunduğu ortamdaki geçerli tedavi felsefesi ile mevcut tıbbi olanaklara bağlıdır (1, 2)

Bizim çalışmamızda; PACa olgularında ortalama yaş 72,49±8.29 yıl olup yaş aralığı 51-101 yıl arasında, BPH da ise ortalama yaş 69,67±8.08 yıl yaş aralığı ise 52-82 yıl olarak bulunmuştur. Ortalama yaş bakımından istatistiksel olarak PACa ve BPH olguları arasında bir fark tespit edilmedi. Fakat PACa için tespit ettiğimiz ortalama yaş istatistiksel olarak literatürde verilen değerle uyum göstermektedir (52).

Yaş aralığı olarak PCa olgularını incelediğimiz zaman olguların % 47 si 70-79 yaş aralığında %78 i ise 60-79 yaş aralığındadır. Olguların çoğunluğunu bu yaş aralığı oluşturmuş olup 3 olguda (%4.4) 60 yaş altındadır.

Günümüzde yaşam koşullarının iyileşmesi, sağlıklı temiz su ve yiyeceğin kullanımı, enfeksiyon hastalıklarında antibiyotiklerin kullanıma girmesi, mevcut tıbbi imkanların hem erken tanı hem de etkili tedavi yönünden gelişmesi sağ kalım oranını belirgin şekilde arttırmıştır. Sağ kalımın artması ortalama yaşam süresini uzatmakta ve popülasyonda genel olarak malign tümörler için risk teşkil eden grupta artma görülmektedir. Bunlardan da anlaşılacağı şekilde malign tümörlerde bir artış beklenmesi olasıdır. Tümöral olgularda erken tanı ve etkin tedavideki amaç hem hastanın yaşam süresini uzatmak hem de tedavi maliyetini düşürmektedir. İleri evre kanserli olgularda hem yaşam süresi kısadır hem de tedavi maliyeti yüksektir. Bu sorun tüm malign tümörlerde olduğu gibi erkeklerde en sık görülen tümör olan PCa lar içinde önem arz etmektedir. Bizim amacımız erken evrede tümörleri tanımak, bunun için de non invaziv yada minimal invaziv yöntemler kullanmak olmalıdır. Ayrıca

kullanılan bu yöntemlerin, kolay uygulanabilir ve güvenilir olması gereklidir (4, 210-212).

PCa lar için parmakla rektal muayene, (PRM) serum PSA değerleri ve bunlardan geliştirilen parametreler ile transrektal ultrasonografi (TRUS) kullanılan tanı yöntemleridir.

Bu tanı yöntemlerinde PRM kullanılan en eski tanı yöntemidir. PRM nin uygulanabilirliği kolay fakat güvenilirliği birkaç nedenden dolayı düşüktür. Bu nedenleri şöyle sıralamak mümkündür.

1- PRM de yalancı pozitifliğe neden olabilecek bir çok neden vardır. Prostatit, taşlar, skarlar bunlardan bazılarıdır.

2- PRM bulgusu yapan kişinin yorumuna bağlıdır, yani kantitatif değildir. Bu sebepten dolayıda herkeste aynı sonucu almak mümkün olamayabilir.

3- PRM ile muayene edilen alan sınırlıdır. Bu da tümör vakalarının atlanmasında önemli bir yer teşkil eder. (104)

Kullanılan tanı yöntemlerinde TRUS unda avantajları olduğu kadar bazı dezavantajlarıda bulunmaktadır.

1- Yapan kişinin yorumuna bağlıdır, yani kantitatif değildir

2- TRUS da hipoekoik lezyonlardan şüphelenilmektedir, fakat tümörlerin yaklaşık % 40 ı hiperekoik yada izoekoik olabilmektedir. Bu oran da yüksek görünmektedir.

3- Pahalı ve invaziv yöntemdir. Bu sebeplerden dolayı geniş kapsamlı kullanımı imkansız gibi görünmektedir (1, 105).

Bu tanı yöntemlerinde PSA seviyesi yukarıda bahsettiğimiz tanı yöntemlerine göre daha avantajlı görünmektedir. Çünkü;

1- Minimal invazivdir,

2- Ölçüm kantitatifir

3- Daha ucuz bir yöntemdir.

Bir tümör belirleyicisi olan PSA, tümör ile ilişkili olmasından ziyade organa özgül bir glikoproteindir. PSA, fonksiyonel prostat bezi olan tüm erkeklerin serumunda tesbit edilir. Dolaşımda bulunan serum PSA değeri seminal plazmadakinin milyonda biri kadardır. Epitel doku, bazal hücre tabakası ve bazal membran intraduktal PSA yı

prostatın kapiller ve lenfatik drenajından ayırmaktadır. Bu engelleri bozan hastalık durumunda dolaşıma fazla miktarda PSA geçişi olur. Prostat hastalıklarında fazla sekresyona bağlı olarak serum konsantrasyonu yükselir. 1 ml lik tümör volümü genellikle serum PSA düzeyinin 4 ng/ml nin üstüne çıkmasına neden olduğundan prostat kanserinin erken tanısında kullanılmaktadır. Buna karşın yaşlılarda görülen PSA yüksekliğinin 2/3' ünün nedeni BPH dir. Bu nedenle PSA nın moleküler formları olan serbest PSA ve PSA-ACT ölçümü ve bunların oranı ayırıcı tanıda yardımcı olur (213)

1980 li yılların sonlarından itibaren PSA nın tarama testi olarak kullanılmaya başlamasıyla birlikte erken evrede teşhis edilen PCa olgularında büyük bir artış meydana gelmiştir ve PCa neredeyse epidemik bir hastalık gibi sık rastlanır olmuştur (157).

Serum PSA seviyesinin PCa tanısında klinik yararı açıktır ve bu, yapılan çalışmalar neticesinde açıkça ortaya konmuştur. Literatürde bu 3 tanı yöntemini karşılaştıran bir çok çalışma mevcuttur. PRM ile çoğu kez lokalize olarak tanımlanan vakaların, cerrahi uygulama sonrası %50 sinde daha yüksek evreli tümörler olduğu izlenmiştir (102).

Lee, TRUS ile tanımladığı 1.5 cm' den küçük tümörlerin %41 inin bu yöntemle tespit edilemeyeceğini saptamıştır. Lee, TRUS ile PRM ye oranla iki kat daha fazla kanser olgusunun tespit edilebileceğini belirtmiştir (103).

Shinohara ve arkadaşları TRUS ile saptadıkları PCa ları değerlendirdiklerinde %60 ının hipoekoik, %9 unun izoekoik, %31 inin de hiperekoik olduğunu saptamışlardır (105).

Nesbit' de TRUS ile daha yüksek kanser olgusunun tanımlandığını bildirmiştir (107). Amerikan Kanser Derneği TRUS' un tanıdaki duyarlılığını %77 ve PRM nin duyarlılığını %58 olarak tespit etmiştir (4).

İmai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum t-PSA düzeyi, Parmakla Rektal Muayene (PRM) ve TRUS un tek tek duyarlılık ve pozitif kestirim değerlerini sırasıyla; %33.3- %40, %5.9-%3.3, %7.8-%3.8 olarak bildirmişlerdir. Buna göre tek başına serum t-PSA düzeyi diğerlerine göre daha duyarlı bir test olarak görülmektedir (214).

Serum PSA sı için normal değer aralığı 0-4 ng/ml olarak kabul edilmektedir (122). PCa da ise, serum PSA düzeyleri normale göre 10-30 kat BPH da ise ortalama 3 kat artış gösterir. Bunun da tümör hücrelerinin bazal membranı yıkan proteolitik aktiviteleri sebebiyle, dokudan dolaşıma PSA kaçağının artmasına bağlı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte prostat dokusundan dolaşıma PSA kaçaklarının nedeni olarak, düzeni bozulmuş doku mimarisinin daha önemli olduğu ileri sürülmektedir (51, 114, 121, 122).

Bizim çalışmamızda PACa ve BPH olgularının tamamında t-PSA ve s-PSA değerlendirildiğinde PACa lı 68 olguda ortalama 67.091, BPH lı 55 olguda ise t-PSA değeri 4.701 olarak saptandı. s-PSA değerleri incelendiğinde ise PACa olgularında 8.007 ± 7.263 , BPH olgularında ise 1.383 ± 1.231 olarak tespit edildi. Bu verilerden serum t-PSA seviyesi PCa lehine anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçta beklenen bir durumdur.

Serum PSA seviyesinin sensitivite ve spesifitesi, onu mükemmel bir tarama testi yapmaya yeterli değildir. Çünkü prostatit ve BPH olgularında PSA nın (>4.0 ng/ml) yüksekliği gözlenebilmektedir. Prostat hacmi ve kişinin yaşı da PCa olmaksızın, PSA artışına katkıda bulunmaktadır (122). Özellikle Serum PSA düzeyinin 4.0-10.0 ng/ml olduğu durumlarda, PCa ve BPH olgularında önemli örtüşmeler olmaktadır. Gri zon terimi kullanılan bu aralık esas sorun bölgesini oluşturmaktadır (122, 128, 162). Bu sebeplerden dolayı da serumdaki PSA formları olan serbest PSA, bağlı-PSA değerleri ve prostat gland hacmi kullanılarak bazı parametreler geliştirilmiştir. Tüm bu parameteler serum PSA düzeyinin 4.1-10.0 ng/ml olduğu olguları ayırt edebilmek için geliştirilmiştir. Serum PSA dansitesi, transizyonel zon PSA dansitesi ve s-PSA/ t-PSA oranı bu parametrelerdendir. Bunlardan ilk ikisinin uygulanabilirliğin zorlukları vardır. Çünkü bu iki değeri hesaplamak için volüm hesabı gerekmekte yani TRUS kullanılması gerekmektedir. TRUS için bahsettiğimiz dezavantajlar burada da ortaya çıkmaktadır ve bu iki parametenin güvenilirliğini azalttığı gibi maliteyi arttırmaktadır. Ayrıca bu yöntem daha invazivdir. Fakat s-PSA / t-PSA oranı için bu sayılan dezavantajlar minimal olduğu da açıkça görülmektedir. s-PSA / t-PSA oranında her iki değerinde kantitatif olduğu için, sonuçta elde edilecek

değerde kantitatif olacaktır. Bu nedenden dolayı bizde çalışmamızda s-PSA / t-PSA oranını kullandık.

PCa da tümör hücreleri PSA yanısıra ACT de üretmektedirler. Bu sebepten dolayı serumdaki PSA nın büyük çoğunluğunu PSA-ACT kompleksi oluşturacaktır. PCa olgularında bu oran arttığı gibi göreceli olarak serbest PSA değeri de düşük bulunacaktır. Bu özelliklerden yararlanarak s-PSA / t-PSA oranı PCa olgularında düşük beklemek gayet mantıklı bir düşüncedir. Fakat burada sorun; bu parametre kullanılırken hangi sınır değerinin alınacağı ve daha faydalı olacağı sorusudur.

s-PSA / t-PSA oranı PCa tanısının erken ortaya konmasında ve BPH den ayrılmasında ve hangi sınır değeri kullanmak gerektiği yönünde çok sayıda literatürde yapılmış çalışma vardır.

Tibblin ve arkadaşları 36 PCa ve 68 BPH olgusunda yaptıkları kohort çalışmada serum t-PSA düzeyinin PCa tanısında yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu ancak özgüllüğünün düşük oluşu nedeniyle PCa erken tanısında ve taramasında tek başına kullanılması yerine diğer parametrelerin kullanımının önemli ve gerekli olduğunu belirtmişlerdir (215).

Literatürde değişik serilerde PCa tanısı almış olguların % 18-32 arasında değişen oranlarda serum t-PSA düzeyleri normal seviyelerde bulunmuş (206-209) ve bu olguların çoğu PRM si pozitif olan olgulardır. Bunun aksine PRM si negatif ve serum t-PSA düzeyi normal aralıklarda olan olgularda mevcuttur (218, 219).

Andriole ve Catalonia 10.000 olgunun serum PSA değerlerini incelediklerinde şu sonuçları elde etmişlerdir. Bu olguların % 3 ünde PCa tespit edilmiş, olguların %25 inin serum PSA değeri 4.1-10.0 ng/ml arasında değerlere sahip olup, serum PSA değeri 10 ng/ml üzerinde olan olguların %60 ında PCa tespit edilmiştir (220). Catalonia ve arkadaşları PCa tanısı için sınır değeri olarak çizilen ROC eğrileri sonucunda 4.0 ng/ml olarak bulmuşlardır (221). Yine Catalonia ve arkadaşları, Serum PSA düzeyinin 4.0-10.0 ng/ml olduğu olgularda her 5 biyopsi sonucunda 1 PCa tespit etmişlerdir. Bu değer tüm grubun %60-80 ini oluşturmaktadır (222).

1991 yılında Stenman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PCa olgularında total serum PSA içerisindeki PSA-ACT oranının, BPH olgularına göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada bu oran kullanıldığında yalancı

pozitiflik oranı önemli ölçüde azaltılmış olup, BPH ve PCa ayırımı yapmada daha etkindir denilmiştir (183). Lilja ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişler ve PCa da tek başına spesifitesi % 43 olan total PSA değerini; total PSA /PSA-ACT yada serbest PSA/PSA-ACT oranları kullanıldığında % 68 e yükseldiğini bildirmişlerdir (184).

Literatürde PSA oran parametresi için 3.0-10.0 ng/ml arası serum total PSA seviyesine sahip olguların en uygun grup olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Bangma ve arkadaşları (185, 186), Stenman ve arkadaşları (187), Leinonen ve arkadaşları (188), ile Vashi ve arkadaşlarının (189), yaptıkları çalışmalarda BPH ve PCa ayırımı yapmada serum total PSA düzeyi ≤ 10 ng/ml olan olgularda bu parametrenin daha etkin olduğu ortaya konmuştur. Yapılan bu çalışmalarda sınır değer olarak "0.15 " baz alınmıştır. Bu parametre kullanıldığında özgüllük belirgin olarak artarken, duyarlılıkta hafif bir düşüş meydana gelmektedir.

Yukarıdaki bulguların aksine Klee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PSA seviyeleri 0.2-150.0 ng/ml arasında değişen olgularda serum PSA oranının BPH ve PCa yı ayırmada değerli olmadığını tespit etmişlerdir (223). Bu anlamsızlık PSA geniş marjına bağlanmıştır (186). Ayrıca serum total PSA seviyesi ≥ 20 ng/ml olan olgularda PCa ile BPH ayırımında, PSA oranının faydalı olmadığı bildirilmiştir (223).

Higashihara ve arkadaşları, PRM bulgusunu göz önüne almadan ve serum t-PSA düzeyine bakılmaksızın 116 olguyu değerlendirdiklerinde, PCa olgularında serum t-PSA düzeyinin BPH ye göre anlamlı şekilde daha yüksek s-PSA/ t-PSA değerini ise PCa da anlamlı derecede daha düşük bulmuşlardır.(p değeri:0.007 ve 0.0004) (224).

Jung ve arkadaşları, PRM bulgusuna ve serum t-PSA düzeyine bakmadan 66 PCa ve 119 BPH olgusunu değerlendirdiklerinde PCa olgularında s-PSA/ t-PSA (0.09, 0.20 $p<0.05$) değerini daha anlamlı bulmuşlardır (225). Morate ve arkadaşları, 22 PCa, 52 BPH olgusunda PRM bulgusunu göz önüne almadan ve serum t-PSA düzeyi < 10 ng/ml olan toplam 74 olguda PSA dansitesi (0.19, 0.14, $p<0.009$) ve s-PSA/ t-PSA değerlerinde (0.13, 0.22 $p<0.05$) anlamlı düzeyde fark saptanırken, serum t-PSA (7.2, 7.0 $p>0.05$)düzeyleri arasında bir fark saptanamamıştır (226).

Bangma ve arkadaşları, PRM bulgusunu göz önüne almadan ve serum t-PSA düzeyine bakılmaksızın 191 PCa olgusunda 0.13, 786 BPH olgusunda 0.23 ($p < 0.001$) olarak,(227). Christensson ve arkadaşları 121 PCa olgusunda 0.18 144 BPH olgusunda 0.28 ($p < 0.0001$), 0.18 değeri için spesifite %95, sensitiviteyi %71 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada serum t-PSA düzeyi 20 ng/ml olan olgularda anlam bulunamamıştır (228). Prestigiaco ve arkadaşları 104 PCa olgusunda 0.12, 110 BPH olgusunda 0.20, ROC eğrileri altında kalan alanları serum t-PSA için 0.51 s-PSA/ t-PSA için 0.71 (229).

Elgemal ve arkadaşları ise aynı alanı serum t-PSA için 0.58 s-PSA/ t-PSA için 0.84,(230) Vashi ve arkadaşları ise sırayla 0.51-0.72 olarak bulmuşlardır. Yine bu çalışmada en uygun hasta grubu olarak serum t-PSA düzeyi 3-10 ng/ml olan hastalar olduğunu bulmuşlardır. Sınır değer olarak 0.19 u aldıklarında spesifite %90, serum t-PSA düzeyi 4.1-10 ng/ml olan grupta sınır değer olarak 0.24 ü aldıklarında spesifite %95 özgüllüğü ise % 13 olarak bulmuşlardır (189).

Prestigiaco ve arkadaşları, s-PSA/ t-PSA için sınır değer olarak 0.15 i aldıklarında spesifiteyi %94-95 olarak saptamışlardır (231).

Bangma ve arkadaşları yaşları 55 ile 76 arasında olan 4800 olgunun 191 inde PCa tespit etmişler ve bu hastaların 101 i de; 4.0-10.0 ng/ml arasında t-PSA seviyelerine sahip olguları. s-PSA/ t-PSA için sınır değer olarak 0.20 yi aldıklarında özgüllüğün % 19 arttığını, gereksiz biyopsi sayısının % 44 tespit etmişlerdir (232).

Akdaş ve arkadaşları, 4.0-10.0 ng/ml arasında t-PSA seviyelerine sahip olgularda sınır değer olarak 0.15 i aldıklarında duyarlılık %71, özgüllük %85, pozitif kestirim değerini %50, negatif kestirim değerini % 93 olarak bulmuşlardır (37).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi PCa tanısı için t-PSA değeri 4.0-10.0 ng/ml arasında olan olgular sorun teşkil etmektedir. s-PSA/ t-PSA için literatürde birbirine yakın sınır değerler göze çarpmaktadır. Değerlerin yoğunlaştığı aralık 0.13 ile 0.20 arasında olmaktadır.

Bizim çalışmamızda serum PSA değerlerine göre olguları gruplandırdığımızda; 0-4 ng/ml arasında PSA değerlere sahip 1 tane PCa olgusu, 27 tane BPH olgusu, 4.1-10 ng/ml arasında PSA değerlere sahip 11 tane PCa olgusu, 24 tane BPH olgusu, 10 ng/ml den büyük PSA değerlere sahip 56 tane PCa olgusu, 4 tane BPH

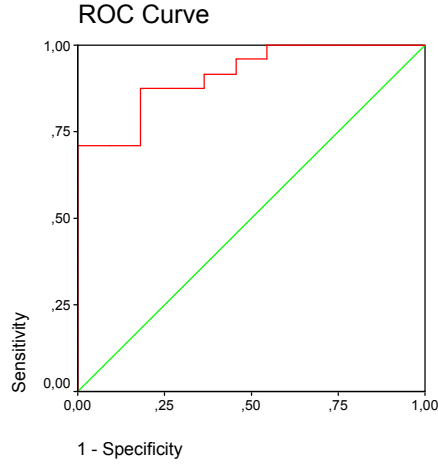
olgusu mevcuttur. Bu verilerden de anlaşılacağı gibi 68 adet PCa olgusunun 56 tanesinde (%82) serum PSA değeri 10 ng/ml den büyüktür. Oysaki 55 adet BPH li olgudan sadece 4 tanesinin (%0.7) sinde serum PSA değeri 10 ng/ml den büyüktür. %92.3 lük çoğunluğu oluşturan grup bu değerlerin altında Serum PSA değerine sahiptir. Serum PSA değeri 10 ng/ml alındığında PCa olguları ile BPH olguları arasındaki belirgin fark göze çarpmaktadır. Fakat bu değerlerin altında seyreden çok sayıda PCa vakası atlanmış olacaktır. Yani spesifite artmasına rağmen sensivite belirgin olarak düşük olacaktır.

4 ng/ml PSA değeri sınır alındığında; bu değer ve altında 1 tane PCa (%0.14) olgusu, 27 tanede BPH (%49.8) olgusu bulunmaktadır. PCa olgularının % 99 u bu değerlerin üzerinde PSA değerine sahip görülmektedir. Bu sınır değer gerçektende PCa için iyi bir sınır değer gibi görülmektedir, fakat aynı şeyleri BPH için söylemek ise mümkün görünmemektedir. Çünkü yaklaşık olarak olguların yarısı bu değerlerin üzerinde PSA değerine sahiptir.

Serum PSA değeri 4.1-10.0 ng/ml arası olgular değerlendirildiğinde; bu aralıkta PSA değerine sahip toplam 35 olgu mevcut olup bunlardan 11 tanesini (%16) PCa olgusu, 24 tanesini ise (%44) BPH olguları oluşturmaktadır. Gerçektende bu aralıktaki PCa ve BPH olguları sorun teşkil etmektedir. Total PSA seviyesi bu aralıkta bize yardımcı olamamaktadır. Bu yüzden PSA parametrelerinden yararlanmak gerekmektedir. Amaç kolay uygulanabilir, minimal invaziv ve ekonomik şartlar olduğunda en mantıklı parametrenin s-PSA/ t-PSA oranının olduğu açıktır.

Çalışmamızda bu parametreyi kullandığımızda şu sonuçları elde ettik.

t-PSA , s-PSA ve yaş arasında bir fark tespit edilemeyip s-PSA/ t-PSA oranı anlamlı derecede farklı bulunmuştur. 0.18 sınır değeri için spesifite %92, sensivite %82 olarak tespit edilmiştir. 0.16 sınır değeri için spesifite % 95 lere kadar yükselirken, sensivite %55 lere kadar düşmektedir. t-PSA seviyesi > 30 ng/ml değerlerinde bu oran anlamlı bulunamamıştır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz sınır değer, literatürde verilen değer aralığına uymaktadır ve spesifite ve sensivitenin beraber en yüksek olduğu değer 0.18 olarak bulunmuştur. (Şekil 1)



Şekil 1 : 4.1-10.0 ng/ml arasında t-PSA seviyelerine sahip olgularda ROC eğrisi.

Fakat dikkat çeken nokta aşağı yukarı literatürde neden böyle bir aralığın olduğudur ? Bu farkı yaratan sebepler nelerdir?.

Bu sorunun yanıtı olarak etyolojik nedenlerden yola çıkarak şu sonuca varmak mümkün olabilir. PCa etyolojisinde ırk ve çevresel etkenlere bağlı olarak PCa insidansında değişimler ve bir çok nedene bağlı olarak serum PSA seviyelerinde değişimler olabildiğine dair literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu sebepten dolayı değişik serilerde farklı sınır değerlerin bulunmasında bu faktörlerin etkili olabileceğini düşündük. Bu tezin doğruluğu için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

PCa da tümör grade' i hastalığın biyoloji ve prognozunu belirlemede temeldir. Tümör grade'i hem biyopsi hemde radikal prostatektomilerde, tümörün lokalizasyonundan bağımsız bir kanser özelliğidir. PCa larda prognozu; tümörün biyolojik davranışı ve diğer organlara yayılımı belirler. Gleason skoru (GS) prognozda önemli bir yere sahiptir. Hastada PCa ya bağlı ölüm riskini belirleyicidir, bu sebepten dolayı da PCa tanısı verilirken tümör grade' i belirlenir. Çünkü grade, tedavi seçeneklerini önemli derecede etkilemektedir (66-70).

Fowler ve Mills, organa sınırlı PCa nedeniyle radikal prostatektomi yapılmış 75 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, gleason skoru (GS) 8 ve üzerinde olan, kötü diferansiye tümörlerde şu sonuçları elde etmişlerdir.

1- Kapsül invazyonu olmayan hastaların % 5 i bu gruptandır.

2- Kapsül invazyonu olan hastaların % 15 i ,

3- Kapsül penetrasyonu olan hastaların % 35 i ,

4- Vesika seminalis invazyonu olanların % 71 i bu gruptandır.

Ayrıca GS si 8 ve üzerinde olan olguların % 81 inde kapsül dışı yayılım tespit etmişlerdir. Sonuç olarakta GS ile tümörün invaziv karakteri arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (233, 192).

Epstein ve arkadaşları, 507 radikal prostatektomi materyalinde GS ile cerrahi sınır pozitifliğini incelemişler ve ; GS 2-4 olan olgularda % 13, GS 5-6 olan olgularda % 30, GS 7 olan olgularda % 51, GS 8-10 olan olgularda % 54 oranında pozitif olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca lenf nodu tutulumu olan 33 hastanın, metastaz saptanmayan olgulara göre daha fazla ilerleme gösterdiklerini bildirmişlerdir (82). Epstein ve arkadaşları, 185 radikal prostatektomi hastasında yaptıkları diğer bir çalışmada, GS nin progresyonu göstermede en iyi kriter olduğunu bildirmişlerdir (234).

Smith ve arkadaşları, GS 2-4 olan hastaların % 0 inde, GS 5-7 olan hastaların % 4 ünde, GS 8-10 olan hastaların % 93 ünde lenf nodu metastazı saptamışlardır. Son gruptaki hastalarda lenfadenektomi yapılmasının sonucu tahmin etmede gereksiz olacağını, fakat ilk iki grupta ise lenfadenektomi yapılmasının gerektiğini savunmuşlardır (235).

Cher ve arkadaşları, 92 radikal prostatektomi (RP) yapılan hastada yaptıkları çalışmada, RP sonrası PSA yükselmesi olan hastaların % 5 i GS 2-6, % 50 Si GS 7, % 45 inin GS 8-10 değerlerine sahip olduğunu ve GS ile rekürrens arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (5).

Yapılan tüm bu çalışmaların ortak noktası olarak GS ile tümör progresyonu ve metastaz potansiyeli arasında bir korelasyon göze çarpmaktadır. Ayrıca GS, nükslerin ortaya çıkış zamanı ve yüzdesinde de etkili olmaktadır buda hastanın sağkalım süresini etkilemektedir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda 68 olgunun %7 si (5 olgu) GS 2-4 olarak, %33,8 i (23 olgu) GS 5-6, %39.7 si (27 olgu) GS 7 ve olguların % 19.1 i (13 olgu) GS 8-10 olarak

bulunmuştur. Olguların çoğunluğunu ileri evre olguları oluşturmaktadır. Bunun nedeni olarak şu sebepler sayabiliriz.

1- Erken evre tümörleri yakalama zorluğu

2- Toplumumuzda sağlık bilincinin tam olarak yerleşmemesi sayılabilir.

Gönderilen materyallerin türüne göre GS leri şöyle tespit ettik:

Toplam 29 adet İB materyalinden bir tanesi GS 2-4 arası (%3), 15 tanesi GS 5-6 (%52), 10 tanesi GS 7 (%34), 3 tanesi GS (8-10) olarak %1 olarak hesaplandı. TUR materyallerinde GS 2-4 arası olgu mevcut değildi. 5 olgu (%18,5) GS 5-6, 15 olgu (%55,5), GS 7, 7 olgu ise (%26) GS 8-10 değerlerine sahipti. P materyallerinden 3 tanesi (%25) GS 2-4, 4 tanesi (%33) GS 5-6 , 2 tanesi (%17) GS 7, 3 tanesi (%25) GS 8-10 olarak tespit edildi.

Yukarıdaki bulgulardan anlaşılacağı gibi; İB materyallerinden %85 i GS 5-7 arası değerlere sahipken diğer skorlar ise sadece %15 lik dilimi oluşturmaktadır.

TUR materyallerinde ise dağılım İB materyallerine göre daha homojen gibi görülmektedir. Olguların %74 ü GS 5-7 arası değerleri %26 sı GS 8-10 arası değerlere sahiptir. P materyallerinde ise hem İB hem de TUR materyaline göre dağılım daha homojendir. Fakat olguların toplandığı aralık %50 lik bir dilimle GS 5-7 aralığındadır.

Litaratürde yapılan çalışmalarda da vakaların toplandığı aralık GS 5-7 aralığındadır (79-81). Her üç grupta da düşük evreli tümörler oransal olarak az görülmektedir. Fakat bu durum iğne biyopsilerinde daha belirgindir. Bizim için sorun teşkil eden grubu İB grubu oluşturmaktadır. Çünkü GS verilmesi TUR ve P materyallerinde daha kolay gibi görülmektedir. İB materyallerinde orta diferansiye (GS 5-7) yada kötü diferansiye (GS 8-10) olan tümörler tanınabilmekte fakat oransal olarak daha az bir dilimi oluşturmaktadır. İB materyallerinde bu durumun açıklaması şöyle olabilir.

Çok iyi diferansiye tümörleri benign glandlardan ayırmak çok zordur. Fakat bu nedeni İB materyaline bağlamak pek doğru değildir. Çünkü aynı sorun TUR ve P materyalleri içinde geçerlidir. İB materyallerinde materyalin çok küçük olması,

materyalin bazen küçük yada orta büyüklükteki bir gland genişliği kadar olması bu zorluğu daha da arttırmaktadır. Dolayısıyla tümöral olduğu düşünülen glandın etraf stroma ile ilişkisi net olarak değerlendirilememektedir. TUR ve P materyalleri için böyle bir durum söz konusu değildir. Bu sebepten dolayı İB materyalleri diğer materyallere göre düşük evreli tümör sayısını daha az beklemek mümkündür.

Yapılan literatür çalışmalarında tümör grade'nin tümör volümü ile ilişkili olduğu yönünde çalışmalar vardır. Buradan da anlaşılacağı gibi iyi diferansiye tümörlerde küçük hacim, kötü diferansiye tümörlerde büyük hacim olması beklenir. Bu sebepten dolayı iyi diferansiye tümörlerde iğne biyopsisi ile tümörü yakalama olasılığı daha zayıf gibi görülmektedir. TUR ve P materyallerinde örneklenen doku daha yüksek hacimde olduğu için tümörü yakalama olasılığı artmaktadır.

İB materyallerinden PCa tanısı alan 15 olgunun 1 tanesi evre A , 6 tanesi evre B, 4 tanesi evre C, 4 tanesi de evre D olarak bulunmuştur. TUR materyallerinden PCa tanısı alan 23 olgunun 3 tanesi evre A, 1 tanesi evre B, 8 tanesi evre C , 11 tanesi evre D olarak bulunmuştur. P materyallerinde PCa tanısı alan 10 olgunun 1 tanesi evre A, 5 tanesi evre B, 2 tanesi evre C , 2 tanesi evre D olarak bulunmuştur.

Tüm bu değerleri lokalize evre ve metastatik evre olarak sınıflandırdığımız da İB materyallerinin 11 tanesi lokalize evre (Evre A, B ,C), 4 tanesi metastatik Evre(Evre D), TUR materyallerinde 12 tanesi lokalize evre , 11 tanesi metastatik evrede , P materyallerinde 8 tanesi lokalize evre, 2 tanesi metastatik evre olarak tespit edildi.

Burada dikkat çeken nokta ; İB ve TUR materyali olarak gönderilen materyalin evrelere göre dağılımı birbirleriyle yaklaşık benzer, fakat P materyalleri ile farklılık göstermektedir. Yani İB ve TUR materyallerinde metastatik evrede yoğunlaşma P materyallerinde ise lokalize evrede yoğunlaşma vardır. Buradan şu yorumu çıkarmak mümkündür. Lokalize hastalığın tedavisi cerrahidir ve RP yapılır. Fakat ileri evre hastalarda ise tedavi seçeneği daha farklıdır. Eğer tümör lokalize ise ve GS si düşük ise RP ilk tedavi seçeneğidir. Gönderilen 10 P materyalinin % 80 i birnevi tedavi edilmiş olguları oluşturmaktadır. İleri evre tümörlerine ait prostatektomi materyalleri bu yüzden mevcut değildir.

“GS si aynı olmasına rağmen primer grade’ i farklı olan gruplar arası, fark var mıdır?” sorusunu yanıtını araştırdık. Literatürde yapılan çalışmalarda GS 7 olan olgular üzerine yoğunlaşmıştır. Bizim toplam 68 PACa olgumuzun 27 si bu evreye aittir. 27 olgunun 10 tanesi İB , 15 tanesi TUR, 2 tanesi ise P materyalinden oluşmaktadır. Olgularımızda ve klinik evre dağılımı yönünden inceledik.

GS 7 olan olguların 12 tanesi GS 4+3 , 15 tanesi 3+4 skorlarına sahipti. Ortalama tPSA değeri GS 3+4 de yaklaşık olarak 72 ng/ml , GS 4+3 de ise yaklaşık olarak 104 ng/ml olarak tespit edilmiştir. GS 4+3 grubunda PSA değeri daha yüksek görülmektedir. Klinik evre dağılımına bakıldığı zaman ise şu veriler elde edildi.

Toplam 27 olgunun 19 unda klinik evre verileri mevcuttur. GS 3+4 olgularından 2 tanesi evre B, 4 tanesi evre C, 4 tanesinde evre D olarak evrelendirildi. GS 4+3 olgularında ise 2 tanesi evre C , 7 tanesi evre D olarak değerlendirildi.

GS 3+4 olan 10 olgunun 6 tanesi lokalize evre , 4 tanesi metastatik evre GS 4+3 olan 9 olgunun 2 tanesi lokalize evre , 7 tanesi metastatik evrede idi. Bu sonuçlar bize GS 4+3 olan olguların hem PSA değerinin hemde evresinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu gruptaki hastalarda progresyon daha hızlı ve sağ kalımını daha az beklemek olasıdır.

Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda da şu sonuçlara ulaşılmıştır. Sakr ve arkadaşları GS si 7 olan, radikal prostatektomi yapılmış 534 hastada GS (4+3) olan gruba, GS (3+4) olan grubu kıyaslamışlardır. Sonuç olarak GS (4+3) olan gruptaki hastalar, GS (3+4) olan gruba göre; Daha ileri klinik ve patolojik evreye sahip, daha yüksek tümör volümüne sahip, daha yüksek preoperatif PSA değerlerine sahip ve daha ileri yaşlardaydılar (84).

Chan ve arkadaşları da benzer bir kıyaslama yapmışlar ve aşağıda sunulan sonuçları elde etmişlerdir (101).

GS 7 ve üzerindeki vakalarda klinik olarak olgular ileri evreye sahiptirler. Metastatik evreye (evre D) sahip olguların tamamı bu grup içerisinde yer almakta olup, GS 2-6 arası olgularda Metastatik evreye (Evre D) sahip hasta mevcut değildir. GS si 2-6 olan olgulardan sadece 4 tanesi (yaklaşık %20 si) evre C diğerleri ise evre A ve B arasında yer almaktadır. GS si 7 ve üzerinde olan olguların dağılımı;

Evre A %0, Evre B %6, Evre C %34, Evre D %60 şeklindedir. Bu verilerden de anlaşıldığı gibi GS si düşük (< 7) olan olguların tamamı lokalize evrede (Evre A,B ve C), GS si (≥ 7) büyük olan olguların çoğunluğu da metastatik evre (Evre D) grubunu oluşturmaktadır. Literatürde de yapılan çalışmalarda elde edilen veriler bu yöndedir.

GS lere göre hastaların t-PSA seviyeleride evre ile korelasyon göstermektedir. t-PSA seviyesi tüm evreler ile orta derecede bir korelasyon (%62) gösterirken, her grup kendi arasında kıyaslandığında ise; GS 2-4 ile GS 5-6 arası ve GS 7 ile GS 8-10 arası ($p > 0.05$) fark anlamlı bulunmadı. Grupların kendi aralarındaki diğer karşılaştırmalar ise anlamlı bulunmuştur. serum PSA seviyesi 10 ng/ml sınır alındığında, bu değer üzerindeki olgularda tPSA; klinik evre ile daha yüksek bir korelasyon gösterirken (%71), GS ile ise %67 lik korelasyon göstermiştir. Serum PSA seviyesi PSA düzeyi 10 ng/ml ve üzerinde olan olgularda klinik evrelere göre GS dağılımına baktığımızda GS ile klinik evrenin korelasyonu dahada belirgin bir hale gelmiştir. Toplam 39 olgunun 23 tanesi (%59) lokalize evre 16 tanesi (%41) ise metastatik evrede saptanmıştır. Serum total PSA düzeyi 0-10 ng/ml aralığında olan 9 olguyu klinik evrelere göre GS dağılımını incelediğimizde vakaların 8 tanesi lokalize evrede 1 tanesi metastatik evrede tespit edilmiştir. Düşük PSA sı olan olgularda hastalık daha çok olarak lokalize seyretmekte iken PSA arttıkça metastatik olgu sayısında artmaktadır.

Stamey ve Kabalin yaptıkları çalışmada PSA nın evre B1 ve B2 ile, evre A2 ile B1 hariç tüm evreleri birbirinden ayırabildiğini bildirmişler (236). Alan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PSA < 4 ng/ml olan PCa olguların çoğunluğunun organa sınırlı, 10-50 ng/ml olanların % 50 sinden fazlasının kapsül penetrasyonu yaptığını fakat etraf dokulara yayılmadığını, > 50 ng/ml olan olgularında çoğunun lenf noduna yayıldığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışma sonucunda PSA < 10 ng/ml olan ve iskelet semptomları olmayan olgularda kemik sintigrafisine gerek olmadığını bildirmişlerdir (237).

Literatürde benzer çalışmalar bulunmaktadır; PSA < 10 ng/ml olan olgularda kemik sintigrafisi %99 negatif (109), Chybowski v e arkadaşları, PSA < 20 ng/ml olan hastaların %0.03 ünde (238), Oesterling ve arkadaşları %0.08 inde kemik metastazı saptamışlardır (239).

Brawer ve arkadaşları (240), lokalize evredeki (evre A, B ve C) PCa olgularında ortalama serum PSA yı 13.12 ng/ml, metastatik evredeki (evre D) ortalama serum PSA yı 36.73 ng/ml, Peterson ve arkadaşları (241), sırasıyla 15.28 ve 42.74, Veldhuizen ve arkadaşları (242), 30.04 ve 87.23 olarak bildirmişlerdir. Bu yayınların aksine serum PSA seviyesinin organa sınırlı tümörle, kapsül dışı yayılımı ayırmada her zaman faydalı olmadığını savunan görüşlerde vardır (243, 244).

Bizim çalışmamızda ise klinik evre ile korele olarak PSA seviyesinin arttığı, evreler arası kıyaslama yapıldığında Evre A ile Evre B arasında PSA seviyeleri bakımından elde edilen fark anlamlı olmayıp diğer evreler arası fark anlamlı bulunmuştur. Dolayısıyla PSA seviyeleri klinik evreyi tahmin etmede bize yardımcı olacaktır.

Çalışmamızda kemik metastazı olan olgulardan hiçbiri 10 ng/ml den düşük PSA değerine sahip değildi. 17 olgudan 1 tanesi 15-20 ng/ml, 3 tanesi 20-50 ng/ml 13 tanesi ise 50 ng/ml den yüksek PSA değerlerine sahipti. Literatürdeki çalışmalarla korele olarak yüksek PSA değerine sahip olgularda kemik metastazı beklemek daha olasıdır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi 20 ng/ml değeri üzerinde PSA sı olan olgularda metastaz olasılığı artmaktadır. Buna paralel olarak düşük PSA değerine sahip olgularda metastaz beklememek yada bu ihtimalin çok düşük olmasıda beklenen bir durumdur.

23. SONUÇ

PCa erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olup, etyolojisi multi faktöriyeldir. Irk, beslenme alışkanlıkları ve coğrafik şartlar gibi durumlar, bu tümörün insidansında farklılıklara yol açmaktadır. Tüm malignitelerde olduğu gibi PCa da da erken tanı hem prognozu etkilemekte hemde tedavi masraflarını düşürmektedir.

Serum total PSA düzeyi parametresinin kullanımı faydalı bir belirteçtir. PSA, PCa tanısında, evrelemesinde, histolojik grade' i tahmin etmede, izlemde ve rekürrenslerin belirlenmesinde iyi bir göstergedir. Fakat prostatın bening durumlarında da (BPH, Prostatit gibi) serum total PSA düzeyi yükselmektedir. Özellikle Gri Zon olarak tabir edilen aralıkta (t-PSA değeri 4,1-10 ng/ml düzeyinde olan) bu değerlerin yararlılığı azaldığı için bazı parametreler geliştirilmiştir. s-PSA/ t-PSA oranı bunlardan bir tanesi olup diğerlerine göre bazı üstün yanları vardır. Bunlar ; daha az invaziv, ucuz ve kantitatif (ölçüm yapan kişiye bağlı olmayan) bir yöntem olmasıdır. Biz çalışmamızda bu değeri 0.18 olarak bulduk. 0.18 sınır değeri için spesifite %92, sensitivite %82 olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerin altında olan oranlar için PCa yakalama sıklığı %92 anlamına gelmektedir. Literatür çalışmalarında bu oran için farklı değerler bulunmuştur. Bunun nedeni olarakta etyolojinin multi faktöriyel olarak gösterilmesi en anlamlı açıklama olacaktır.

Çalışmamızda da ayrıca Klinik Evre, Gleason Skor ve PSA değerleri arasında da yakın ilişki tespit ettik. Gleason Skor'u yüksek olan olgularda hem klinik evrenin hemde t-PSA değerlerinin buna paralel olarak yüksek olduğu bulundu. Literatürde benzer sonuçlar göze çarpmaktadır. Gleason skorunun kullanılması, PCa lı olgularda progresyonu ve sağ kalımı belirlemede iyi ve güvenilir bir göstergedir.

24. ÖZET

Amaç : Prostat Adenokarsinomlarında PSA değerlerinin, Gleason Skor ve Klinik Evre ile ilişkisi.

Materyal Metod : Çalışmamızda 68 PACa olgusu ile 55 BPH olgusu incelendi. H&E ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Histolojik Grade olarak Gleason Grade sistemi kullanıldı. Olgular WHO ve TNM sınıflamasına göre evrelendirildi. Olguların total ve s-PSA değerleri Beckman Coulture DXI800 marka cihazları kullanılarak 'chemiluminescence' metodu ile ölçüldü.

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak 'SPSS for Window's 10.0' programı ile istatistiksel analiz yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma şekline özetlendi. Gruplar arası karşılaştırma için Student-t testi kullanıldı. Parametreler arası ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. Cut-off noktası tespiti için ROC analizi yapıldı ve anlamlılık değeri olarak 0.05 seviyesi alındı.

Bulgular : Çalışmamızda PACa ile BPH olguları arasında ortalama yaşlarda fark tespit edilemedi. Ortalama serum t-PSA değerleri: PACa olguları 67.09 ± 5.32 ng/ml iken BPH da 4.70 ± 1.02 ng/ml olarak bulundu. PACa olgularının 56 sında t-PSA ≥ 10 ng/ml iken, BPH lı olguların 51 inde t-PSA < 10 ng/ml olarak tespit edildi. Gri Zon aralığında 11 PACa, 24 BPH olgusu bulunmaktadır. Bu olgularda t-PSA , s-PSA ve yaş arasında bir fark tespit edilemeyip, s-PSA/ t-PSA oranı anlamlı derecede farklı bulunmuştur. 0.18 sınır değeri için spesifite %92, sensitivite %82, 0.16 değeri için spesifite % 95 sensitivite %55 dir. 48 PACa olgusuna klinik evreleme yapılabildi, bunlardan da 5 olgu Evre A, 12 olgu Evre B, 14 olgu Evre C, 17 olgu ise Evre D olarak bulundu. 48 olgudan 4 tanesi: GS 2-4, 15 tanesi; GS 5-6, 19 tanesi; GS 7, 10 tanesi GS 8-10. GS 2-6 arasında olan 19 olgunun tamamı Evre A, B, C (lokalize evre), GS 7-10 olan 29 olgunun 12 tanesi Evre B ve C (lokalize evre) 17 tanesi Evre D (metastatik evre) de idi. Serum t-PSA düzeyi 0-10 ng/ml aralığında olan 9 PACa olgusunun 8 tanesi lokalize evrede 1 tanesi metastatik evrede tespit edilmiştir. Bu PSA aralığında 7 olgunun GS si 7 den düşük iken sadece 2 olgunun GS si 7-10 aralığında tespit edildi. Lokalize evrede olgularında ortalama serum t-PSA seviyesi: 44.8 ± 6.76 ng/ml iken metastatik evrede 120.2 ± 8.65 ng/ml tespit edildi.

Sonuç : Serum t-PSA düzeyi parametresinin kullanımı faydalı bir belirteçtir. PSA; PCa tanısında, evrelemesinde, histolojik grade' i tahmin etmede, izlemde ve rekürrenslerin belirlenmesinde iyi bir göstergedir.

s-PSA/ t-PSA oranı, t-PSA değeri 4,1-10 ng/ml düzeyinde olan benign ve malign olguları ayırmada son derece yararlı bir parametredir.

GS nin kullanılması, PCa lı olgularda progresyonu ve sağ kalımı belirlemede iyi ve güvenilir bir göstergedir.

25. SUMMARY

Aim: The relation between PSA values and Gleason Score and Clinical Phase in Prostate Adenocarcinoma.

Materials and Methods: In this study, 68 PACa and 55 BPH cases were examined. The preparations tinted with H&E were examined under the light microscope. Gleason Grading was used as histological grading. They were graded according to WHO and TNM classifying. The total and free PSA values of the cases were measured with 'chemiluminescence' method using Beckman Coulter DXI800 instruments. The data were loaded onto the computer and statistically analyzed with SPSS for Windows 10.0 program. Data were summed up as average \pm standard deviation. Student-t test was used to compare the groups with each other. Spearman's correlation test was applied to determine the relation between the parameters. ROC analyses was used to establish Cut-off point and 0.05 level was regarded as significant.

Findings: There was no difference between the average age of the cases with PACa and BPH. While the mean t-PSA value was 67.091 ± 5.32 ng/ml in cases with PACa, it was 4.701 ± 1.02 ng/ml in cases with BPH. In 56 of the cases with PACa, t-PSA was: ≥ 10 ng/ml, and 51 of the cases with BPH, t-PSA was < 10 ng/ml. 11 PACa, 24 BPH existed in Grey Zone. There was no difference between t-PSA, s-PSA and ages but s-PSA and t-PSA rate was significantly different. The specification was 92% and sensitivity %82 for 0.18 limit value. The specification was 95% and sensitivity %55 for 0.16 limit value. This rate is not significant in t-PSA > 30 ng/ml. Clinical phasing was applied in 48 cases with PACa and 5 cases were in phase A, 12 in phase B, 14 in phase C and 17 in phase D, and 4 of 48 cases; GS 2-4, 15; GS 5-6, 19; GS 7, and 10 cases were GS 8-10. All of 19 cases in GS 2-6 were in phase A, B and C (localised phase) and 12 of 29 cases in GS 7-10 were in phase B and C (localised phase) and 17 cases were in phase D (metastatic phase). 8 of 9 PACa cases in t-PSA 0-10 ng/ml were in localised phase and one in metastatic phase. While the GS of these 7 cases were lower than 7, the GS of two cases were at 7-10 interval. We determined the mean serum t-PSA level as 44.8 ± 6.76 ng/ml in the localised phase and 120.2 ± 8.65 ng/ml in metastatic phase.

Result: The use of Serum t-PSA level parameter is a helpful determinant. It is a fine determinant in diagnosing and grading PCa, guessing histologic grades, following and determining recurrence. It is a helpful parameter to distinguish benign and malignant cases whose s-PSA/ t-PSA ratio and t-PSA value are at 4,1-10 ng/ml level. The use of GS is a good and reliable determinant in establishing the progress and surviving of the cases with PCa.

26. KAYNAKLAR

1. Smith Genel Üroloji. Editörler; Emil A. Tanagha, Jack W. McAninch. Çeviri editörü;Yrd. Doç.Dr.Gürkan Kazancı. Nobel Tıp Kitapevleri. 1999. Sayfa; 410-433
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin. 1996 ;46(1):5-27.
3. Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology: Male reproductive system; Prostate and Seminal vesicles. 9.th, Mosby, St. Louis, sayfa; 1361-1411. 2004.
4. Prostate Cancer: Roger S.Kirby, Timothy J.Christmas, Michael K.Brawer,. Mosby. Second Edition 2001.
5. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specifi cantigen elevations after radical prostatectomy. J Urol. 1998; 160(4):1387-91.
6. Prostate cancer. Waltham Mas.: Decision Resourees; 1993
7. Gögüş O. Prostat tümörleri. "Temel Üroloji". Anafarta K, Gögüş O., Bedük Y., Arıkan N. (editörler). Güneş Kitabevi, s. 647-829. 1998
8. Copcoat M.J.: The management of advanced prostate cancer. 1996
9. Shapiro E. Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1990 Aug;17(3):487-93
10. Tanagho E.A. : Anatomy of the lower urinary tract. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan Jr, E D. Philadelphia: W.B. Saunders Company. Vol.1, chapt.1, pp. 40-69, 1992
11. Coffey, D.S The Molecular Biology, Endocrinology, and Physiology of the Prostate and Seminal Vesicles. IN: Campbell's Urology (Walsh, PC, Retik, AB, Stamey, TA. and Vaughan, ED, Jr., Eds.), W. B. Saunders Co., New York, 6th Edition, Volume I, pp. 221-266, 1992
12. Perichery Narayan: Benign Prostatic Hyperplasia. Churchill Livingston 2001.
13. Paz G.F., Homonnai Z.T.: Functional anatomy of the male accessory sex organs. In: Infertility: Male and female. Edited by Insler V., Lunenfeld B. Edinburgh: Churchill Livingstone. pp.129-167, 1986

14. Grayhack JT, Kozlowski JM. Benign Prostatic Hyperplasia. Adults and Pediatric Urology. Ed. Gillenwater JY, Grayhackr JT, Howards SS, Duckett JW. St. Louis, Mosby Year Book,1991; 1211-1276
15. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol. 1984;132(3):474-9.
16. Anatomi. Prof.Dr. Kaplan Arıncı, Prof.Dr. Alaittin Elhan. 1. CİLT Sayfa; 422-425 1995
17. 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 thehumanprostate.Prostate.1991;18(4):303-14.
18. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. Endocrinology. 1991;129(6):3187-99.
19. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". Pathol Res Pract. 1989;185(3):373-80.
20. McNeal J.E.:Prostate: Histology for pathologists, Raven Press,New York, p.749 1992.
21. McNeal J.E., Bostwick D.G.: Anatomy of the prostate: implications for disease: Pathology of the prostate, Bostwick D.G., Churchill Livingstone. NewYork, p. 1,1990
22. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol. 1968;49(3):347-57.
23. Guyton&Hall Tıbbi Fizyoloji Kitabı, 9. Edisyon. Nobel Tıp Kitapevleri. 1996.
24. Glover D.: Oncologic Diseases, in Textbook of Internal Medicine, ed. Myers, AR. Harwal Publishing, Philadelphia, pp. 161-163. 1994
25. Pienta K.J.: Etiology, Epidemiology and Prevention of Carcinoma the Prostate, in Campbell's Urology.eds.Walsh PC, Retik A.B, Vaughan ED, Jr, Wein AJ. Seventh edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, Vol. 3, Chapter 80, pp. 2489-2495 1998
26. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. Cancer. 1986 1;58(11):2363-71.

27. Isaacs, W.B. and Coffey, D.S. Understanding DNA Changes in Urological Cancers. In: *Oncogenes and Molecular Genetics of Urological Tumors.* (Olsson, C.A., Ed.), Churchill Livingstone, New York, pp. 3-14, 1992
28. Pitot HC. Environmental modifiers in carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 1982; (39): 165 -76.
29. Hall EJ. From chimney sweeps to oncogenes: the quest for the causes of cancer. *Radiology.* 1991;179(2):297-306.
30. Land H, Parada LF, Weinberg RA. Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. *Nature.* 1983 18-24;304 (5927):596-602.
31. Levine AJ, Momand J. Tumor suppressor genes: the p53 and retinoblastoma sensitivity genes and gene products. *Biochim Biophys Acta.* 1990 1;1032(1):119-36.
32. Avunduk MC. 'Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi' 73.Bölüm Onkogenler, 975-277-014-2,7,Öncü Basımevi Ankara,Güneş Kitapevi, 2004
33. Connolly JM, Rose DP. Production of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha by the androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cell line Prostate. 1990;16(3):209-18.
34. Turkeri LN, Sakr WA, Wykes SM, Grignon DJ, Pontes JE, Macoska JA. Comparative analysis of epidermal growth factor receptor gene expression and protein product in benign, premalignant, and malignant prostate tissue. *Prostate.* 1994 ;25(4):199-205.
35. Zhau HE, Wan DS, Zhou J, Miller GJ, von Eschenbach AC Expression of c-erb B-2/neu proto-oncogene in human prostatic cancer tissues and cell lines. *Mol Carcinog.* 1992;5(4):320-7.
36. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, Deb S, Finkel G, Lundy J, Hand P, Thor A, Schlom J. Expression of ras oncogene p21 in prostate cancer. *N Engl J Med.* 1986 16;314(3):133-7
37. Akdas A, Cevik I, Tarcan T, Turkeri L, Dalaman G, Emerk K. The role of free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol.* 1997 ;79(6):920-3.

38. Buttyan R, Sawczuk IS, Benson MC, Siegal JD, Olsson CA. Enhanced expression of the c-myc protooncogene in high-grade human prostate cancers. *Prostate*. 1987;11(4): 327-37.
39. Fontana A, Constam DB, Frei K, Malipiero U, Pfister HW. Modulation of the immune response by transforming growth factor beta. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;99(1):1-7.
40. Yang EY, Moses HL. Transforming growth factor beta 1-induced changes in cell migration, proliferation, and angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane *J Cell Biol*. 1990;111(2):731-41.
41. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993 ;150(3):797-802
42. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res*. 1995 1;55(9):1937-40.
43. Bastian PJ, Ellinger J, Wellmann A, Wernert N, Heukamp LC, Muller SC, von Ruecker A. Diagnostic and prognostic information in prostate cancer with the help of a small set of hypermethylated gene loci. *Clin Cancer Res*. 2005 1;11(11):4097-106.
44. Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, Wolf MC, Benson PD, Powell IJ, Pontes JE. Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosome 8 instability in human prostate cancer. *Cancer Res*. 1994 15;54(14):3824-30.
45. Sidransky D, Messing E. Molecular genetics and biochemical mechanisms in bladder cancer. Oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors. *Urol Clin North Am*. 1992 ;19(4):629-39.
46. Anwar K, Nakakuki K, Shiraishi T, Naiki H, Yatani R, Inuzuka M. Presence of ras oncogene mutations and human papillomavirus DNA in human prostate carcinomas. *Cancer Res*. 1992 1;52(21):5991-6.
47. Athanassiadou P, Bantis A, Gonidi M, Liossi A, Aggelonidou E, Petrakakou E, Giannopoulos A. Telomerase expression as a marker in prostate cancer: correlation to clinicopathologic predictors. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003 ;22(4):613-8.

48. Montie JE, Pienta KJ. Review of the role of androgenic hormones in the epidemiology of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urology*. 1994 ;43(6):892-9.
49. Melegos DN, Freedman MS, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in cerebrospinal fluid. : *Clin Chem*. 1997 ;43(5):855.
50. Heer R, Douglas D, Mathers ME, Robson CN, Leung HY. Fibroblast growth factor 17 is over-expressed in human prostate cancer. *J Pathol*. 2004 ;204(5):578-86.
51. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*. 1993 ;150(1):100-5.
52. Winkelstein W.Jr., Ernster R.: Epidemiology and etiology. In Murphy GP (Ed.). *Prostate Cancer*. Littleton, Massachusetts, PGS Publishing, 1-17, 1979
53. Stamey T.A., Mc Neal J.E.: Adenocarcinoma of the Prostate. In: Campbell's *Urology*. Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A., Vaughan E.D. (Eds.). 6th Ed. WB Saunders Co. 1159-1221. 1992
54. Thiessen EU. Concerning a familial association between breast cancer and both prostatic and uterine malignancies. *Cancer*. 1974 ;34(4):1102-7.
55. Brown JA, Alcaraz A, Takahashi S, Persons DL, Lieber MM, Jenkins RB. Chromosomal aneusomies detected by fluorescent in situ hybridization analysis in clinically localized prostate carcinoma. *J Urol*. 1994 ;152(4):1157-62.
56. Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. *Cancer*. 1989 1;64(3): 605-12.
57. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, Bjelke E, Gridley G, Wacholder S, Chien HT, Blot WJ. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study *Cancer Res*. 1990 1;50(21):6836-40.
58. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002 ;168(1):9-12.
59. Graham S, Haughey B, Marshall J, Priore R, Byers T, Rzepka T, Mettlin C, Pontes JE. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst*. 1983 ;70(4):687-92.

60. Reichman ME, Hayes RB, Ziegler RG, Schatzkin A, Taylor PR, Kahle LL, Fraumeni JF Jr Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res.* 1990 15;50(8):2311-5.
61. Pagano F, Zattoni F, Vianello F, Piazza R, Capitanio G. Is there a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer? *Eur Urol.* 1991;20 Suppl 1:31-5.
62. Mostofi F.K., Sobin L.H., Sesterhenn I.: international Histological classification of tumours, N:22, Histological typing of prostate tumours. World Health Organization, Geneva, 1980.
63. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol.* 2005 ;173(1):70-2.
64. Drago J.R., Mostofi F.K., Lee F.: Introductory remark and workshop summary. *Urology.* 39: 2-7, 1992
65. Epstein JI. Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: prognostic influences of stage, tumor volume, grade, and margins of resection. *Semin Oncol.* 1994 ;21(5):527-41
66. Gleason DF Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966 ;50(3):125-8.
67. Bailar JC 3rd, Mellinger GT, Gleason DF Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation--preliminary report. *Cancer Chemother Rep.* 1966 ;50(3):129-36.
68. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol.* 2001 ;32(1):81-8.
69. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998 16;280(11):975-80.

70. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al, Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer JAMA. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
71. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology. 1995 ;45(1):2-12.
72. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol. 2000 ;163(1):163-6; discussion 166-7.
73. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, Johnston D, Chen M. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. 1: J Urol. 2000 ;163(1):152-7
74. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillie JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. J Urol. 2000 ;163(1):174-8.
75. Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2000 ;24(2):183-9
76. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. J Urol. 1997 ;157(1):204-6.
77. Gleason D.F.: Histologic grading of prostatic carcinoma: Pathology of , the 4b, Prostate, Bostwick D.G., Churchill Livingstone, NewY ork, pp 83. 1990.
78. Isaacs W.B., Coffey D.S.: Understanding DNA changes in urological cancers. In Oncogenes and and Molecular Genetics of Urological Tumors (ed) C.A. Olsson, Churchill Livingstone, NewYork, pp3-14. 1992.
79. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. Am J Surg Pathol. 1994 ;18(8):796-803.
80. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. J Urol. 1997 ;157(2):559-62.

81. Danziger M, Shevchuk M, Antonescu C, Matthews GJ, Fracchia JA. Predictive accuracy of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: correlations to matched prostatectomy specimens. *Urology*. 1997 ;49(6):863-7.
82. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 1993 1;71(11):3582-93
83. Epstein JI, Lecksell K, Carter HB. Prostate cancer sampled on sextant needle biopsy: significance of cancer on multiple cores from different areas of the prostate. *Urology*. 1999 ;54(2):291-4.
84. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, Tiguert R, Powell IJ, Wood DP. Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology*. 2000 1;56(5):730-4.
85. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol*. 2000 ;24(4):477-8.
86. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA*. 1999 21;281(15):1395-400.
87. Spires SE, Cibull ML, Wood DP Jr, Miller S, Spires SM, Banks ER Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 1994 ;118(7):705-8.
88. Bostwick DG Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol*. 1994 ;18(8):796-803.
89. McNeal JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol*. 1992 ;23(3):258-66.
90. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen MH, Hurwitz M, Kantoff PW, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Utilizing predictions of early prostate-specific antigen failure to optimize patient selection for adjuvant systemic therapy trials. *J Clin Oncol*. 2000 15;18(18):3240-6.
91. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score,

percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 2000 ;55(4):572-7.

92. Veltri RW, O'Dowd GJ, Orozco R, Miller MC. The role of biopsy pathology, quantitative nuclear morphometry, and biomarkers in the preoperative prediction of prostate cancer staging and prognosis. *Semin Urol Oncol*. 1998 ;16(3):106-17.

93. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, Young DC, Bahn DK, Kochie P, O'Dowd GJ, Veltri RW. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol*. 1996 ;156(4):1375-80.

94. Egan AJ, and Bostwick DG Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis *Am J Surg Pathol*. 1997 ;21(12):1496-500.

95. Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2000 ;24(2):183-9.

96. Thickman D, Speers WC, Philpott PJ, Shapiro H. Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer. *J Urol*. 1996 ;156(1):110-3.

97. Partin AW, Steinberg GD, Pitcock RV, Wu L, Piantadosi S, Coffey DS, Epstein JI. Use of nuclear morphometry, gleason histologic scoring, clinical stage, and age to predict disease-free survival among patients with prostate cancer. *Cancer*. 1992 1;70(1):161-8.

98. Veltri RW, Miller MC, Partin AW, et al: Ability to predict biochemical progression using Gleason score and a computer-generated quantitative nuclear grade derived from cancer cell nuclei. *Urology* 48:685-91, 1996.

99. Wojno K, Schwab ED, Consolino CM, et al: Fractal analysis of the Gleason grading system. *Mod Pathol* 9:86a, 1996

100. Carmichael MJ, Veltri RW, Partin AW, Miller MC, Walsh PC, Epstein JI. Deoxyribonucleic acid ploidy analysis as a predictor of recurrence following radical prostatectomy for stage T2 disease. *J Urol*. 1995 ;153(3 Pt 2):1015-9.

101. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*. 2000 ;56(5):823-7.
102. Gerber GS, Chodak GW. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1990 ;17(4):739-44.
103. Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, Mettlin C, McHugh TA, Gray JM, Kumasaka GH, McLeary RD. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology*. 1988 ;168(2):389-94.
104. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol*. 1988 ;139(6):1235-41
105. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*. 1989 ;142(1):76-82.
106. Rifkin MD, McGlynn ET, Choi H. Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal US studies. *Radiology*. 1989 ;170(2):549-52.
107. Nesbitt JA, Drago JR, Badalament RA Transrectal ultrasonography. Early experience with use as prostate cancer detection tool. *Urology*. 1989 ;34(3):120-2.
108. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1989; 142 (4): 1008-10.
109. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1997 ;24(2):247-52.
110. Gutman A. B, and Gutman E. B.: An "acid" phosphatase occurring in the serum of the patients with metastazing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin. Invest*. 17:473, 1938
111. Hara M., Innore T., Fukulyama T.: Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein, and antigenic component specific for human seminal plasma. *Nippon Hoigaku Zasshi*, 25: 322, 1971
112. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979 ;17(2):159-63.

113. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.* 1980 ;40(7):2428-32.
114. Armigate TG, Cooper EH and Newling WWo, The value of the measurement of serum PSA in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Bro J Urol.* 62:584-589 1989
115. Leinonen J, Zhang WM, Stenman UH. Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors. *J Urol.* 1996 ;155(3):1099-103.
116. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 ;83(10):3166-70.
117. Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, Hara M, Marti T, Rickli EE. Isolation, characterization and amino-acid sequence of gamma-seminoprotein, a glycoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem.* 1987 30;170(1-2):111-20.
118. Chapdelaine P, Paradis G, Tremblay RR, Dube JY. High level of expression in the prostate of a human glandular kallikrein mRNA related to prostate-specific antigen. *FEBS Lett.* 1988 15;236(1):205-8.
119. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest.* 1985 ;76(5):1899-903.
120. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod.* 1988 ;39(2):499-510.
121. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O.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 1;51(1):222-6.
122. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Stenman UH, Dowell B, Lovgren T, Lilja H. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol.* 1995 ;154(3):1090-5.
123. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 1991 ;37(9):1618-25.

124. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Stenman UH, Dowell B, Lovgren T, Lilja H. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol*. 1995 ;154(3):1090-5.
125. Malm J, Lilja H. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1995;221:15-22.
126. Bjork T, Bjartell A, Abrahamsson PA, Hulkko S, di Sant'Agnese A, Lilja H. Alpha 1-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia *Urology*. 1994 ;43(4):427-34.
127. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997 ;24(2):275-82.
128. Daher R, Beaini M. Prostate-specific antigen and new related markers for prostate cancer. *Clin Chem Lab Med*. 1998 ;36(9):671-81
129. Diamandis EP, Yu H. New biological functions of prostate-specific antigen? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 ;80(5):1515-7.
130. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem*. 1995 ;41(1):54-8
131. Mannello F, Bianchi G, Gazzanelli G. Immunoreactivity of prostate-specific antigen in plasma and saliva of healthy women. *Clin Chem*. 1996 ;42(7):1110-1.
132. Zarghami N, Grass L, Sauter ER, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in serum during the menstrual cycle. *Clin Chem*. 1997 ;43(10):1862-7.
133. Yu H, Diamandis EP, Levesque M, Gai M, Roagna R, Ponzone R, Sismondi P, Monne M, Croce CM. Prostate specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;40(2):171-8.
134. Sauter ER, Daly M, Linahan K, Ehya H, Engstrom PF, Bonney G, Ross EA, Yu H, Diamandis E Prostate-specific antigen levels in nipple aspirate fluid correlate with breast cancer risk.. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 ;5(12):967-70.
135. Yu H, Diamandis EP, Levesque M, Sismondi P, Zola P, Katsaros D. Ectopic production of prostate specific antigen by a breast tumor metastatic to the ovary. *J Clin Lab Anal*. 1994;8(4):251-3.

136. Mannello F, Miragoli G, Bianchi G, Gazzanelli G. Immunoreactive prostate-specific antigen in pleural effusions. *Clin Chem.* 1997 ;43(5):847-8.
137. Mannello F, Miragoli G, Bianchi G, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen in ascitic fluid. *Clin Chem.* 1997 ;43(8 Pt 1):1461-2.
138. Mannello F, Luchetti F, Falcieri E, Papa S, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen expression in neuroblastoma cell lines. *Clin Chem.* 1998 ;44(6 Pt 1):1362-3.
139. Mannello F, Luchetti F, Lancioli D, Battistelli S, Papa S, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen expression in neoplastic human myeloid cell lines. *Clin Chem.* 1998 ;44(9):1991-3.
140. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem.* 1995 ;41(2):204-10.
141. Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Melegos DN, Diamandis EP. Increased concentrations of prostate-specific antigen in maternal serum from pregnancies affected by fetal Down syndrome. *Clin Chem.* 1998 ;44(2):205-8.
142. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 8;317(15):909-16.
143. Rana A, Chisholm GD. He sold his bike for a low prostate specific antigen. *J Urol.* 1994 ;151(3):700.
144. Crawford ED 3rd, Mackenzie SH, Safford HR, Capriola M. The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1996 ;156(1):103-5.
145. Kabalin JN, Hornberger JC. Prostate-specific antigen is not excreted by human kidney or eliminated by routine hemodialysis. *Urology.* 1991 ;37(4):308-10.
146. Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate.* 1992;20(2):105-11.
147. Brawer MK, Schifman RB, Ahmann FR, Ahmann ME, Coulis KM. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med.* 1988 ;112(11):1110-2.
148. Thomson RD, Clejan S. Digital rectal examination-associated alterations in serum prostate-specific antigen. *Am J Clin Pathol.* 1992 ;97(4):528-34.

149. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol.* 1989 ;141(5):1070-5.
150. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1993 ;42(3):276-82.
151. Hughes H. R., Penny M. D. and Rayan P. G., et al: Serum prostatic specific antigen: in vitro stability the effect of ultrasound rectal examination in vivo. *Ann. Clin. Biochem.*, 24 (suppl 1) : 206, 1987
152. Klomp ML, Hendrikx AJ, Keyzer JJ. The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA). *Br J Urol.* 1994 ;73(1):71-4.
153. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenschau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1992 ;147(3 Pt 2):810-4.
154. Vesey SG, Goble NM, Stower MJ, Hammonds JC, Smith PJ. The effects of transurethral prostatectomy on serum prostate specific antigen. *Br J Urol.* 1988 ;62(4):347-51
155. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol.* 1996 ;155(1):3-9.
156. Brown J. A., Peterson D. D., Lieber M. M. and Oesterling J. E.: Terazosin and finasteride both lower serum prostate-specific antigen (PSA) level in men with benign prostatic hyperplasia (BPH). *J. Urol.* 155:424A (455), 1996.
157. Woolf SH, Rothenich SF. Screening for prostate cancer: the roles of science, policy, and opinion in determining what is best for patients. *Annu Rev Med.* 1999;50:207-21.
158. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol.* 1989 ;142(4):1011-7.
159. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am.* 1993 ;20(4):713-25.

160. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol.* 1989 ;141(4):873-9.
161. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am.* 1993 ;20(4):671-80.
162. Crawford ED, DeAntoni EP. PSA as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1993 ;20(4):637-46.
163. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1993 ;150(6):1837-9.
164. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993 Aug 18;270(7):860-4.
165. Girgin C., Gümüştaş Ü., Tarhan H., ve ark. Türk Erkeklerinde Yaşa Özgü PSA Aralıkları. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 37(3-4):31-35. 1999.
166. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 1994 ;152(6 Pt 1):2037-42.
167. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 1992 ;147(3 Pt 2):815-6.
168. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol.* 1996 ;156(2 Pt 1):428-31.
169. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am.* 1993 ;20(4):653-63.

170. Smith D. S., Catalona W. J. and Keetch D. W.: Comparison of percent free PSA and PSA density as methods to enhance the specificity of PSA screening. *J. Urol.*, 155:422A, 1996.
171. Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA, Murphy GP, Lee F, Chesley A, Badalament R, Mostofi FK Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*. 1994 1;74(5):1615-20.
172. Bates TS, Reynard JM, Peters TJ, Gingell JC Determination of prostatic volume with transrectal ultrasound: A study of intra-observer and interobserver variation. *J Urol*. 1996 ;155(4):1299-300.
173. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1994 May;43(5):601-6.
174. Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol*. 1995 ;153(1):111-4.
175. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology*. 1994 May;43(5):601-6.
176. Lepor H, Wang B, Shapiro E. Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. *Urology*. 1994 ;44(2):199-205.
177. Partin AW, Oesterling JE The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*. 1994 ;152(5 Pt 1):1358-68.
178. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992 22-29;267(16):2215-20.
179. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*. 1994 ;152(4):1163-7.

180. Carter H. B., Pearson J. D., Morrell C. H, Brant L. J., Gruer P. J. K., Guess H. A., Bell B.: What is the shortest time interval over which PSA velocity should be measured J. Urol., 153:419A (764), 1995
181. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. 1: N Engl J Med. 1991 25;324(17):1156-61.
182. Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston D Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer. J Urol. 1996 ;156(2 Pt 1):432-7.
183. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. 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 1;51(1):222-6.
184. Lilja H., Bjork T., Abrahamsson P., et al.: Improved separation between normal, benign prostatic hyperplasia (BPH) and carcinoma of the prostate (CAP) by measuring free (F), complexed (C) and total concentrations (T) of prostate specific antigen (PSA). J. Urol., 151: 400 A, Abstract, 1994.
185. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. Urology. 1995 ;46(6):779-84.
186. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. Urology. 1995 ;46(6):773-8.
187. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha 1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. Lancet. 1994 10; 344 (8937):1594-8.
188. Leinonen J, Lovgren T, Vornanen T, Stenman UH Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and of its complex with alpha 1-antichymotrypsin. Clin Chem. 1993 ;39(10):2098-103

189. Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH, Wright GL Jr, Schellhammer PF, Weigand RA, Olson RM, Dowell BL, Borden KK, Oesterling JE. Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology*. 1997 ;49(1):19-27.
190. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Stenman UH, Dowell B, Lovgren T, Lilja H. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol*. 1995 ;154(3):1090-5.
191. Müftüoğlu, Y.Z.: Ürogenital Sistem Tümörleri, Üroloji Kitabı, 16. Bölüm, Güneş Kitabevi, Ankara, Sayfa; 373-376 1990
192. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Amling CL, Terris MK, Trock B, Kane CJ. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer*. 2004 15;100(8):1633-8.
193. Bianco FJ Jr, Wood DP Jr, Cher ML, Powell IJ, Souza JW, Pontes JE. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2003 ;1(4):242-7.
194. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*. 2004 ;17(3):292-306.
195. McNeal J.: Cancer volume and site of adenocarcinoma in the prostate. *Cancer*. 66: 1225, 1990
196. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1990. 15;66(6):1225-33
197. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*. 1994 ;152(5 Pt 2):1714-20.
198. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, Palisaar J, Daghofer F, Huland H, Erbersdobler A. Characterisation of biomolecular profiles in primary high-grade prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 ;129(11):662-8. Epub 2003 Sep 26.

199. Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrlle R, Gardner TA. The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005 1;23(13):2911-7.
200. Turpin-Wendling FN, Sahnoun A, Pariente A, Pariente JL, Ferriere JM, Le Guillou M. [Oncological results of 117 consecutive radical prostatectomies] *Prog Urol.* 2005 ; 15 (1) : 30-5.
201. O'Brien MF, Connolly SS, Kelly DG, O'Brien A, Quinlan DM, Mulvin DW. Should patients with a pre-operative prostate-specific antigen greater than 15 ng/ml be offered radical prostatectomy? 1: *Ir J Med Sci.* 2004 ;173(1):23-6.
202. Ou YC, Chen JT, Cheng CL, Ho HC, Yang CR. Radical prostatectomy for prostate cancer patients with prostate-specific antigen >20 ng/ml. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 ;33(11):574-9.
203. Miyake H, Sakai I, Harada K, Eto H, Hara I. Limited value of perineural invasion in radical prostatectomy specimens as a predictor of biochemical recurrence in Japanese men with clinically localized prostate cancer. *Hinyokika Kyo.* 2005 ;51(4):241-6.
204. Berruti A, Mosca A, Tucci M, Terrone C, Torta M, Tarabuzzi R, Russo L, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM, Angeli A, Dogliotti L. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. : *Endocr Relat Cancer.* 2005 ;12(1):109-17.
205. Martinez Jabaloyas JM, Jimenez Sanchez A, Ruiz Cerda JL, Sanz Chinesta S, Sempere A, Jimenez Cruz JF. [Prognostic value of DNA ploidy and nuclear morphometry in metastatic prostate cancer] *Actas Urol Esp.* 2004 ;28(4):298-307.
206. Taftachi R, Ayhan A, Ekici S, Ergen A, Ozen H. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67. *BJU Int.* 2005 ;95(4):650-4.
207. Ojea Calvo A, Mosteiro Cervino MJ, Dominguez Freire F, Alonso Rodrigo A, Rodriguez Iglesias B, Benavente Delgado J, Barros Rodriguez JM, Gonzalez Pineiro A. [Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies] *Arch Esp Urol.* 2004 ;57(8):805-16.

208. Di Lorenzo G, Autorino R, D'Armiento FP, Mignogna C, De Laurentiis M, De Sio M, D'Armiento M, Damiano R, Vecchio G, De Placido S. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004 ;30(9):987-92.
209. Avunduk MC: Prostatın benign ve malign olgularında NOR cisimciklerinin prognostik ve diagnostik önemi. *T Klin. Tıp Bilimleri* 1999, 19:90-94
210. A-W.C. Willett, Diet and cancer: one view at the start of the millennium, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10 (2001) 3–8.
211. B -D.M. Freedman, M. Dosemeci, K. McGlynn, Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and nonmelanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study, *Occup. Environ. Med.* 59 (2002) 257–262.
212. C- Walker M, Aronson KJ, King W, Wilson JW, Fan W, Heaton JP, Macneily A, Nickel JC, Morales A. Dietary patterns and risk of prostate cancer in Ontario, Canada. *Int J Cancer.* 2005
213. Ploch MR, Brawer MK, How to use prostate spesific antigen. *Urology* 1994; 43(2):27-35
214. Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, Yamanaka H, Sato J. Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening system for prostate cancer. *J Urol.* 1995 ;154(3):1085-9.
215. Tibblin G, Welin L, Bergstrom R, Ronquist G, Norlen BJ, Adami HO. The value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer: the study of men born in 1913. *J Urol.* 1995 ;154(4):1386-9.
216. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 1992 ;147(3 Pt 2):841-5.
217. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991 25;324(17):1156-61
218. Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng./ml. *J Urol.* 1993 ;149(3):507-9.

219. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. 1990. *J Urol.* 2002 ;167(2 Pt 2):966-73; discussion 973-5.
220. Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. *Urol Clin North Am.* 1993 ;20(4):647-51.
221. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol.* 1994;152(6 Pt 1): 2031-6.
222. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994 ;151(5):1283-90.
223. Klee G. G., Lemer S. E., Jacobsen S. J., Bergstralh E. J., Lilja H., Pettersson K., Guess H. A., Lieber M. M., Oesterling J. E.: Predictive power of free:total PSA ratio is not superior to total PSA the diagnosis of prostate cancer in the community setting. *J. Urol.*, 155:371A(243), 1996
224. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, Kato M, Sugisaki H, Tomaru T. Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol.* 1996 ;156(6):1964-8.
225. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol.* 1998 ;159(5):1595-8.
226. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, Andreu J. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early

prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J Urol.* 1997 ;158(2):502-4.

227. Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schroder FH The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol.* 1997 ;157(6):2191-6.

228. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993 ;150(1):100-5.

229. Prestigiacomo AF, Stamey TA Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J Urol.* 1997 ;157(1):189-94.

230. Elgamal AA, Cornillie FJ, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, McCabe R, Baert LV. Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J Urol.* 1996 ;156(3):1042-7; discus. 1047-9.

231. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert RL, Stamey TA. 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 ;156(2 Pt 1):350-4.

232. Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schroder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol.* 1997 ;157(6):2191-6.

233. Fowler JE Jr, Mills SE Operable prostatic carcinoma: correlations among clinical stage, pathological stage, gleason histological score and early disease-free survival. *J Urol.* 1985 ;133(1):49-52.

234. 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(6):1478-81.

235. Smith JA Jr, Seaman JP, Gleidman JB, Middleton RG. Pelvic lymph node metastasis from prostatic cancer: influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. *J Urol.* 1983 ;130(2):290-2.
236. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol.* 1989 ;141(5):1070-5.
237. Partin AW, Oesterling JE The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. 1: *J Urol.* 1994 ;152(5 Pt 1):1358-68.
238. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* 1991 ;145(2):313-8.
239. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA.* 1993 6;269(1):57-60.
240. Brawer M.K., Botswick D.G.: invasion in prostate cancer: *J. Urol.* 146: 788-793,1993.
241. Peterson R.O., Fisher E.R., Sharkley D.A.: p53 immunoreaktivitiy in human prostate cancer. *J. Urol.* 61: 710, 1995.
242. Van Veldhuizen P.J., Sadasivan R., Garcia F., Austenfelt M.S., Stephens RL: Mutant p53 expression in prostate cancer, *Prostate* 22: 23, 1993
243. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc.* 1994 ;69(1):59-68.
244. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991;145(5):907-23.

27. TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof.Dr. Salim Güngör olmak üzere, tez hocam Sayın Prof. Dr.Mustafa Cihat Avunduk' a, Sayın Prof.Dr.Osman Yılmaz' a, Sayın Prof. Dr. Lema Tavlı' ya, Sayın Yrd.Doç.Dr. Hatice Toy' a teşekkür ederim.

Klinik verilerinin toplanmasında katkılarından dolayı Üroloji kliniğinden Sayın Prof. Dr. Talat Yurdakul' a ve Dr. M. Mesut Pişkin' e, İstatistik çalışmalarında katkılarından dolayı Prof. Dr. Sait Bodur ve Dr. Fatih Kara' ya teşekkür ederim.

İhtisas süremi beraber geçirdiğim asistan arkadaşlarıma ve ismini sayamadığım tüm klinik çalışanlarına destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Ve en önemlisi;

Benim bu günlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan annem ile babama ve onlar kadar değer verdiğim ve desteklerini hep yanımda hissettiğim amcam Abbas Eser ve değerli eşi Aysel Eser' e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. H.Hasan ESEN