

GİRİŞ

Prostat kanseri ileri yaş erkek popülasyonunda en önemli sağlık problemlerinden biri olup günümüzde en sık görülen solid organ tümörüdür (1). Prostat kanseri erkeklerde kanserden ölümlerin akciğer kanserinden sonra en sık ikinci nedenidir (2). Prostat kanseri görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Otuz dokuz yaşındaki bir erkekte prostat kanseri oluşma olasılığı yaklaşık olarak 1/10000 iken, bu oran 40–59 yaş aralığının da 1/103; 60–79 yaş aralığının da 1/8 olmaktadır. Dünyanın her yerinde her yıl artan sayıda hasta prostat karsinomu tanısı almaktadır. Amerikan Kanser Derneği 2012 yılında 241,740 yeni hastaya prostat karsinomu tanısı konacağını ve prostat kanserine bağlı 28,170 kişide ölüm olacağını tahmin etmektedir (3).

Prostat kanseri tanısı, serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve/veya parmakla rektal muayene (PRM) ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanması ile gerçekleşir (4). Dünyanın her yerinde artık erkeklerde rutin olarak uygulanmaya başlanan serum PSA seviye kontrolü ve parmakla rektal muayene organa sınırlı tümörlerin yakalanmasına olanak vererek prostata bağlı ölümlerde belirgin düşüşe neden olmuştur (5).

Transrektal Ultrasonografi (TRUS) ilk defa 1957 yılında Wild ve Reid tarafından uygulanmış, 1974 Yılında Watanabe ve arkadaşları sayesinde klinik uygulamaya girmiştir (6). Nitekim TRUS eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsisi, Hodge ve arkadaşları tarafından 6-kor biyopsinin 1989 yılında ilk kez tanımlanmasından sonra, prostat kanserinin tanısında standart yöntem olarak transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat iğne biyopsisi uygulanmaya başlanmıştır (7). Sonraki yıllarda ise 6-kor standart biyopsinin değeri tartışılmaya başlanmış ve yerini kanser saptama oranlarını %30'dan fazla arttırdığı ifade edilen genişletilmiş prostat biyopsisi protokolleri almaya başlamıştır (8).

Prospektif randomize çalışmalarda standart altı kadranlı protokolü lateral periferik biyopsilerin eklenmesi ile tanı başarısı %14-35 oranında artmaktadır (9). Yapılan çalışmalarda 12 kadran biyopsi altın standart kabul edip, %100 kanser saptama oranı olduğu varsaydıklarında, klasik sextant biyopsi ile % 78, laterale

kaydırılmış 8 kadran biyopsi ile % 92, 10 kadran biyopsi ile %96 oranında kanser saptandığını belirtmişler ve ideal protokolün en az 10 kor olması gerektiğini saptamışlardır (10).

Günümüzde etkinliği azalan sistematik 6 kor prostat biyopsilerinin, laterale kaydırılıp prostattan daha fazla sayıda parça alınmasının kanser yakalama yüzdesini arttırdığı gösterilmiştir. Bizde ve birçok klinikte artık prostat biyopsisi, 10-12 kor biyopsi şeklinde alınmaktadır.

Günümüz literatür verileri genellikle PSA değeri 20'in altında olan hastalara odaklanmıştır. Bu çalışmada PSA değeri 20 ng/mL'nin üzerindeki hastalarda da PSA gruplarına göre farklı oranlarda BPH ve prostat kanseri saptanma oranını belirlemeyi, bu verilerin ilk başvuruda hastalara bilgi verme ve hasta onamı aşamalarında faydalı olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca, prostat biyopsisinde amaç hastaya en az rahatsızlık verilip, en az morbidite yaratarak, prostat kanserinin tanısını optimal şartlarda koymaktır. Bu çalışmada PSA değeri 20 ng/mL olan hastalarda standart 12 kor biyopsi yerine daha az sayıda odaktan alınan biyopsiler ile yüksek duyarlılık ile tanı konulabileceği amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PROSTAT BEZİ

Embriyoloji

Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11.haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16.haftada (embriyonun 12 mm büyüklüğe eriştiği evre) gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır, tekrar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur.Yirmi ikinci haftada müsküler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür (11).

Bu beş grup epitel tomurcuğundan nihayet anterior, posterior, median ve iki lateral lob olmak üzere 5 lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirlerinden oldukça ayrılmış olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşip diğer lobları ile aynı anda gelişmeye başlar. Her biri lobun tübülleri iç içe girmez yalnızca yan yana dururlar.

Anterior lobun tübülleri diğer lobları ile aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri görünmez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar.

Ejekülatör kanallar Wolf kanalı kaynaklıdır. Prostat zonlarından santral zonun da Wolf kanalından kaynaklanmış olabileceği iddia edilmiştir (12). Bu iddia prostatın değişik zonlarından farklı ve belirli patolojik olayların kaynak almasını açıklayabilir.

Anatomi

Prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşmiş olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilebilir (13). Erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Eriskinlerde kranio-kaudal çapı yaklaşık 4 cm, ön-arka çapı yaklaşık 2,5 cm ve sağ-sol çapı yaklaşık 3 cm dir. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır (14). Prostatın bazis prostat denilen tabanı, apeks prostat denilen tepesi ile fasies anterior, fasies posterior ve fasies inferolateralis denilen üç yüzü bulunur. Prostat tabanı, mesanenin boyun kısmına oturur. Bu yüzün büyük bölümü, mesane duvarına yapışıktır. Üretra bu yüzü orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Apeks prostat, prostatın aşağıda bulunan tepe kısmı olup, diafragma ürogenitale' nin üst yüzeyine oturur ve çizgili üretral sfinkter ile devam eder. Fasies posterior; transvers yönde düz, vertikal yönde ise biraz konvektir. Rektum ile arasına gevsek bir bağ dokusu (septum rektovesicale) bulunur. Bu yüzden

rektal tuşede rektum duvarı prostatın üzerinde hareket ettirilebilir. Fasies anterior; vertikal yöndeki uzunluğu 2,5 cm'dir. Simfisiz pubis ile bu yüz arasında yaklaşık 2 cm mesafe bulunur. Bu aralıkta Santorini ven pleksusu ile bir miktar yağ dokusu bulunur. Bu yüz ligamentum puboprostatikum aracılığı ile her iki tarafta pubisin arka yüzüne tutunur. Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Prostatın fibromusküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlar da mesanenin detrüsör lifleri ile devamlılık gösterir. Fibromusküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (15).

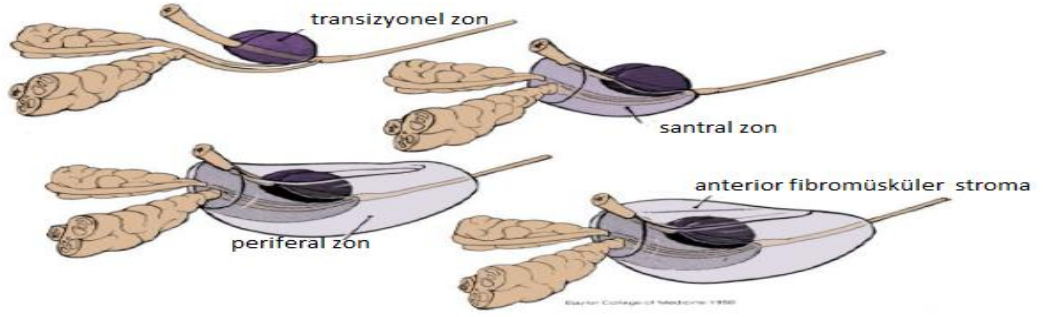
Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda meydana gelir ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (16). Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2,5cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller, prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin mediyal kısımlarına birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (17).

Zonal Anatomisi

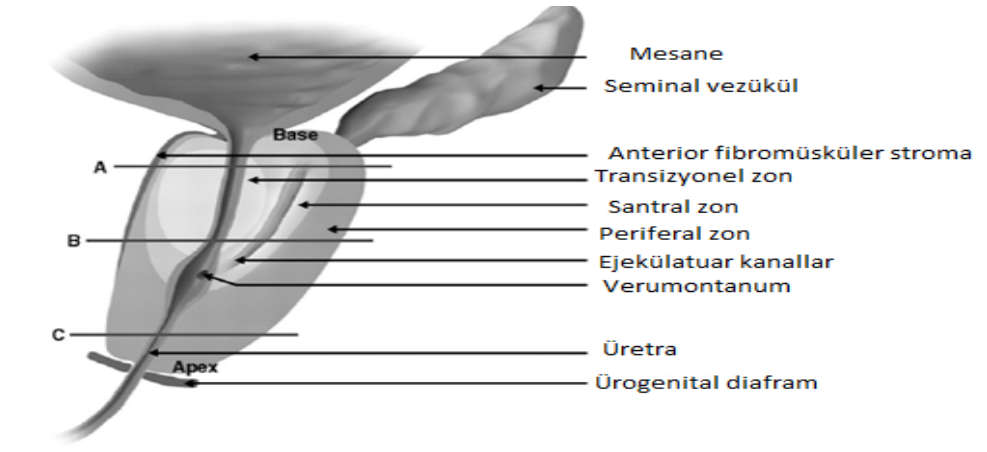
1906 yılında orta lobu tanımlamasına kadar prostatın 2 lateral lobtan oluştuğu düşünülmekteydi. 1912'de Lowsley, embriyolojik bulgular doğrultusunda 2 yan, 1 arka ve 1 orta lob olmak üzere 4 prostatik lobun olduğunu savunmuştur. Bu görüş 50 yıl boyunca kabul görmüştür. 1954'te Fransız zonal anatomi fikrini ortaya atmış, McNeal'de 1968'de bugünün zonal anatomi kavramını geliştirmiştir (18). McNeal'e göre prostat, anterior fibromusküler stroma, transizyonel zon, santral zon ve periferik zondan oluşmaktadır (19). Santral, periferik ve transizyonel zonlar prostatın glandüler kısmına karşılık gelirken, anterior veya ventral fibromusküler

stroma ile preprostatik sfinkterik bölge prostat dokusunun non-glandüler kısmını oluşturur. (Şekil 1-2) Periferal zon, prostatın glandüler dokusunun büyük kısmını (yaklaşık %70) oluşturur ve bezin posterior ve lateral bölümlerini sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %70'i bu zondan kaynaklanır, ayrıca bu zon kronik prostatitten de en çok etkilenen bölgedir. Santral zon glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalları çepeçevre sarar. Prostat kanserinin yaklaşık %2,5'u santral zondan kaynaklanır (20). Seminal vezikül ve vaz deferenslerin santral zona girdiği bölge bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeniyle anatomik olarak zayıf bir bölge oluşturmaktadır (21). Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içine doğru bir girintisidir. Santral zonu periferal zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırmaktadır. Bu nedenle periferal zondaki bir karsinom odağı rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir.

Transizyonel zon, küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan daha karmaşık yapıları glandüler dokudan oluşur. Benign prostat hiperplazisinin köken aldığı temel bölgedir, ayrıca prostat kanserinin %10-20'si de bu zondan kaynaklanır. Transizyonel zon, komşuluğundaki periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromusküler bir doku ile ayrılır. Anterior fibromusküler stroma genellikle glandüler elemanlar içermeyen, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter veru montanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önlemede de görev almaktadır (22).



Şekil 1:Prostatın zonal anatomisi-A



Şekil 2:Prostatın zonal anatomisi-B

Prostatın Arteryal Kanlanması

Prostatın temel kan akımı inferior vezikal arterden sağlanır. Bu arter hipogastrik arterin anterior parçasının bir dalıdır. Periferik ve santral olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretraya doğru ilerler ve üretral duvarla periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın geri kalan büyük bölümünün arteriyel gereksinimini sağlar. Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyel beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (23).

Prostatın Venöz Drenajı

Parankim içindeki venüller birleşerek prostatik venöz pleksusa (dorsal ven kompleksi) dökülürler. Bu pleksus yapısında kapakçıklar yoktur ve puboprostatik ligamanlar arasında yerleşimlidir. Penisin dorsal veni symphysis pubis arka ve alt bölümünde bu pleksusla birleşir. Prostatik venöz pleksusun bir kısmı vezikal venöz pleksusa ve bu yolla internal pudental vene dökülür. Büyük bir kısmı ise inferior vezikal venlere ve bu yolla internal iliak venlere dökülür (24).

Prostatın Lenfatik Drenajı

Prostatın ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur.

İnnervasyon

Prostatın pelvik pleksustan olan sempatik ve parasempatik innervasyonu kavernoöz sinirler aracılığıyla yapılır. Sinirler kapsüler arter dallarını takip ederek glandüler ve stromal elemanları innerve ederler. Parasempatik sinirler asinüslerde sonlanırlar ve sekresyonu başlatırlar. Sempatik lifler ise kapsülün ve stromanın düz kaslarının kontraksiyonuna neden olurlar. Alfa 1 adrenerjik blokaj prostat stroma ve preprostatik sfinkter tonusunu azaltır, benign prostat hipertrofi erkeklerde idrar akım oranlarını düzeltir. Prostatın afferent nöronları, pelvik pleksus aracılığıyla pelvik ve torakolomber spinal merkezlere ulaşırlar. Pelvik pleksuslara içine lokal anestezi instilasyonu ile prostatik blokaj sağlanabilir.

Histoloji

Erişkinde normal prostat, fibromusküler 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. Epitelyal ve stromal hücrelerden oluşur.

A-Epitelyal Hücreler

1-Sekratuar Hücreler: Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA'nın sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir.

2-Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Lokal regülatör maddelerin salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (25).

3-Değişici Epitel: Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

4-Nöroendokrin Hücreler: Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler (26).

B-Stroma

Stroma, fibröz ve musküler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısımdır.

Fizyoloji

Prostat içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriyostatik işlevi olduğu düşünülmektedir. PAF'in semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır.

PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ejakülatın seminal plazmasında bulunan bir proteaz olup molekül ağırlığı 33 kilodaltondur. PSA'nın biyolojik işlevi ejakülat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde

kullanılan çok önemli bir belirteçtir. Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5-alfa-redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar (27).

PROSTAT KANSERİ

Epidemiyoloji

Prostat karsinomu erkeklerde en sık izlenen kanser olup yavaş seyirli bir tümör olmasına rağmen her yıl çok sayıda erkek bu nedenle ölmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 30 bin insan bu hastalık nedeniyle ölmektedir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. Prostat kanseri insidansları ırklar arasında büyük farklılıklar gösterir. Klinik olarak insidans en düşük uzak doğulu erkeklerde, en yüksek ise İskandinav erkeklerinde bulunur. Siyah ırkta prostat kanseri insidansı beyaz ırka göre 1,3 kat daha fazla olup, kanser daha erken yaşta tespit edilmekte ve daha yüksek mortalite oranına sahip olmaktadır (28).

Prostat kanseri yaklaşık hastaların yarısında asemptomatik olup tanı ancak PSA gibi tarama testleri veya dijital rektal muayane ile konulabilmektedir. Tarama testlerine rağmen hastaların bir kısmı yaşamı boyunca hiçbir tanı almadan yaşamlarını sürdürebilirler ve tamamen başka bir nedenden dolayı öldükten sonra postmortem biyopsiden veya otopside tanı alabilirler. Yapılan çalışmalarda postmortem biyopsilerde insidental karsinom saptanma oranının %15 ile %70 arasında olduğu bildirilmiştir (29). Bu oranlar arasında saptanan büyük farklılıklar direkt olarak hastanın yaşı ve/veya postmortem biyopsinin örnekleme ile ilişkilidir. Benzer bulgular mesane kanseri için yapılan sistoprostatektomi örneklerinde de saptanmıştır. Bu hastalarda sistoprostatektomi örneklerinin %42'sinde insidental prostat adenokarsinomu saptanmıştır (30).

Etyoloji

Prostat karsinomunun etyolojisi konusunda çok sayıda çalışma yapılmakla birlikte halen kesin nedeni bilinmemektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Potansiyel risk faktörleri: Yaş; Ailesel yatkınlık ve genetik; Irk; Hormon; Vasektomi; Diyet ve çevresel faktörler; Enfeksiyon; Diğer(Boy-kilo, seksüel aktivite, sigara ve alkol)

Prostat kanserlerinin %95'i 45–89 yaşlar arasında görülür. Tanı sırasında ortalama yaş 72 olarak belirlenmiştir (31). Yaş en önemli risk faktörü olup, artan yaş ile birlikte prostat adenokarsinomu gelişme riski de paralel şekilde artış göstermektedir.

Prostat kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülen en az 9 adet gen tanımlanmış olup, prostat karsinomunda genetik ilişkinin %5-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (32). Yapılan çalışmalarda görülmüş ki, eğer bir erkeğin kardeşi veya babasında prostat karsinomu varsa, onun hastalığı geliştirme riski 2-3 katıdır. Bu hastalar 6-7 yıl daha erken tanı almaktadır. BRCA-2 mutasyonu olan erkeklerde prostat kanseri riskinin arttığı ve kanserin daha erken yaşta ortaya çıkarak daha kötü seyrettiği bildirilmiştir.(32). Ailesel prostat kanseri hikayesi olan hastaların bir kısmında 1.kromozom, 17.kromozom ve X kromozomunda genetik değişiklikler saptanmıştır. Herediter prostat kanser 1 (HPC 1) geni ve prostat kanserini predispoze eden gen 1.kromozomda yerleşmekte iken, insan prostat geni X kromozomunda yerleşmiştir.

Kanserle ilgili epidemiyolojik çalışmalarda, ırk faktörünün, kültür, diyet ve çevresel faktörler gibi etkenlerden ayırt edilebilmesi güçtür. Yapılan otopsi çalışmalarında okkült prostat kanseri prevalansında ülkelerarası ve ırklar arası belirgin farklılık saptanmıştır. Prostat kanseri ABD'deki zencilerde beyazlara oranla %70 daha fazla gözlenmektedir. Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Avrupa'da daha fazla, Asya, Afrika ve Güney Amerika'da daha az gözlenmektedir (31).

Prostat dokusunun farklılaşması ve büyümesi androjen kontrolü altında olduğundan dolayı prostat karsinomu gelişiminde hormonal faktörler önemli rol oynamaktadır. Puberteden önce hadım edilenlerde ve konjenital anomalisi olanlarda prostat kanserinin gelişmediği saptanmıştır. Ayrıca karaciğer sirozuna bağlı olarak

gelişen hiperöstrojenemi nedeniyle bu hastalarda prostat kanseri insidansı daha da düşüktür (33).

Vazektomi ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren net bir bulgu tam olarak gösterilememekle birlikte iki adet büyük prospektif ve retrospektif çalışmada vazektominin prostat kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir.(33)

Yüksek yağ ve kırmızı et tüketiminin, prostat kanseri riskini arttırdığı öne sürülmüştür (31). Bazı çalışmalar yüksek kalsiyum seviyelerinin prostat kanseri gelişim riskini arttırdığını göstermiştir. Ancak diğer çalışmalarda aradaki bağlantı net gösterilememiştir. Likopen içeren domates, greyfurt, karpuz gibi sebze ve meyvelerin, vitamin E, D ve selenyum prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.

Histopatoloji

Gleason derecelendirme sistemi dünyada en çok kullanılan sistemdir (34). Prostat kanseri için en güçlü prognostik faktörlerden biridir. Mikroskop altında düşük büyütmelerde glandüler yapının görünümüne göre sınıflandırılır. Patolojik derecelendirmede en sık görülen kanser kalıbına primer ve ikinci en sık görülene sekonder derece denir. Derecelendirme 1-5 aralığında yapılır.(Şekil 3)

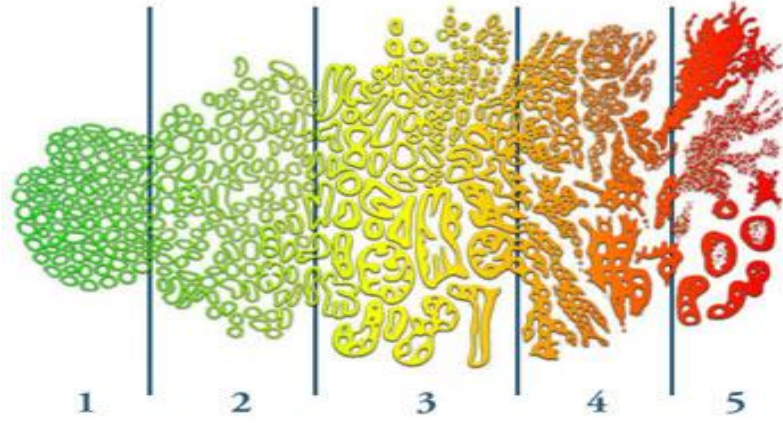
Grade 1:Sıkışık bir araya gelmiş, ancak tek tek seçilebilen (konfluen olmayan) tek tip yuvarlak veya oval, orta çaplı asinusların oluşturduğu keskin sınırlı nodül.

Grade 2:Patern 1 gibi, ancak tümör nodülünün kenarında bezlerde minimal infiltratif görünüm. Bezler biraz daha gevşek bir araya gelmiş ve Patern 1'deki kadar tek tip değil.

Grade 3:Net seçilen bez yapıları ,Patern 1 ve 2'ye kıyasla küçük bezler.Benign bezler arasına infiltrasyon, bez şekil ve boyutlarında belirgin değişkenlik. Düzgün kontürlü yuvarlak kribriiform bez.

Grade 4:Birbiriyle birleşmiş mikroasiner bezler. Lümen yapısı zorlukla tanınabilen bortif bezler. Büyük kribriiform bezler. Düzensiz kontürlü kribriiform bezler. Hipernefroma benzeri görünüm.

Grade 5:Glandüler diferansiyasyon yok. Solid tabakalar, kordonlar veya tek tek hücreler. Merkezinde komedonekroz bulunan papiller, kribriiform veya solid hücre kümeleri.



Şekil 3:Gleason derecelendirme sistemi

Evreleme

Prostat kanseri TNM sistemine göre evrelenmektedir. Evrelemede klinik evrelendirme (cTNM) ve patolojik evrelendirme (pTNM) vardır (35). Patolojik evrelendirme klinik evrelendirme ile aynıdır, ancak patolojik evrelemede T1 kategorisi yoktur. Klinik evrelemede T kategorisi için PRM VE TRUS gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Prostat iğne biyopsilerinin sonucu dikkate alınmaz. Bu sınıflandırma adenokarsinomlar içindir.

TNM Evrelemesi:

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilemez

T0 Primer tümörün kanıtı yok

T1 Klinik olarak saptanamayan, palpe edilemeyen veya görüntülenemeyen tümör

T1a Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1b Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal olarak histolojik tümör saptanması

T1c İğne biyopsisinde tümör saptanması (Ör. Yükselmiş PSA seviyesi nedeniyle)

T2 Prostatta sınırlı tümör

T2a Bir lobun yarısını veya azını kapsayan tümör

T2b Bir lobun yarısından daha fazlasını kaplayan tümör

T2c Her iki lobu kapsayan tümör

T3 Prostat kapsülünü aşmış tümör

T3a Ekstrakapsüler yayılım (unilateral ya da bilateral) - mikroskopik mesane boynu invazyonu dahil

T3b Tümör seminal vezikül/vezikülleri tutmuş

T4 Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki diğer komşu organlara yayılmış: Eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar

Bölgesel lenf düğümleri(N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut

Uzak metastaz(M)

MX Uzak metastaz değerlendirilemez

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

M1a Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu var

M1b Kemik metastazı var

M1c Kemik tutulumu olsun/olmasın başka bölgelere metastaz var

PROSTAT KANSERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

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

Parmakla Rektal Muayene (PRM)

Parmakla rektal incele, prostat kanseri tespitinde ve prostat boyutlarının değerlendirilmesinde değerli bilgiler verebilmesine rağmen tek başına bu konuda güvenilirliği tartışılmaktadır. PRM sonucunda saptanan nodul endürasyon veya asimetrik sertlik prostat kanseri varlığının bulgusu olabilir ama bu bulgular granulatöz prostatit gibi inflamatuvar hastalıklarda da saptanabilir (36). Normal PRM bulguları PCa riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM' nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir. PRM ile kanserlerin %25-48' i atlanmaktadır (37). Tek başına tanı yöntemi olarak kullanılmaz; ancak TRUS ve PSA ile beraber kullanıldıklarında güvenilirliği artar.

Prostat Spesifik Antijen

Hara ve arkadaşları 1971 yılında, seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein tanımlamışlardır (38). 1979'da Wang ve ark. PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (39). 1980'de Papsidero ve ark. PCa'lı hastaların serumunda PSA varlığını göstermişlerdir (40). Bu aşamadan sonra PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemede çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır

PSA, dünya genelinde prostat kanseri taramasında ve erken tanı amacıyla en yaygın kullanılan insan kallikrein 3 (hK3) olarak da bilinen bir tümör belirteçidir. PSA prostat dokusunun kolumnar epitelyum hücrelerinden üretilir. Oluşan PSA, bu kolumnar hücrelerin etrafındaki bazal hücre tabakasını, bazal membranı, düz kas ve fibroblastları, kapiller membranı ve endotelyal hücreleri aşarak sistemik dolaşıma katılır. Bu bariyerlerdeki bozukluk yüksek PSA düzeyi ile ilişkilidir. PSA çok düşük oranlarda meme dokusunda, endometriyumda, böbrek üstü bezi tümörlerinde ve renal hücreli karsinomda bulunabilir (41). PSA 19. kromozomun kısa koluna lokalize insan doku kallikrein ailesinin bir üyesidir. Prostatik kolumnar epitelyum hücrelerinde pre-pro PSA olarak üretildikten sonra sekretuar epitelyum hK2 (human kallikrein 2) ve az miktarda da hK4 (human kallikrein 4) tarafından yıkılarak 237 aminoasitten oluşan 33 kilodalton ağırlığında , %7 oranında karbonhidrat içeren bir glikoprotein olan PSA oluşur. En çok prostatın asiner ve duktuslarının lümeninde bulunur.

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur (42). Serbest (free) olarak 30 kDalton molekül ağırlığında; Alfa-2 makroglobuline bağlı

olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA); Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA). ACT-PSA, serumda predominant immunoreaktif formu oluşturmaktadır. Erişkin erkek serumunda ölçülen toplam PSA'nın %70-85 kadarı ACT-PSA'dan kaynaklanır. Serbest PSA immunoreaktif PSA'nın %5-30 düzeyindeki bölümünü sağlar ve bunun enzimatik olarak inaktif olduğuna inanılır (43).

PSA yüksekliği nedenleri arasında, benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat kanseri, prostatik enfeksiyonlar, prostatın enfeksiyon dışı inflamasyonu, travma (perineal, prostatik, üretral) sayılabilir. En sık PSA yüksekliği nedeni BPH'dır.

Yaşa Özgü PSA

PSA değerleri yaşa bağlı olarak da değişkenlik gösterir. Yaş ilerledikçe PSA düzeyinde artış gözlenir. Yaşa özgü PSA değerleri ile yapılan değerlendirmelerdeki ana hedef erken yaşta radikal tedavilerle tam olarak tedavi edilebilecek hastaları saptamak ve ileri yaştaki hastalarda ise gereksiz tedavilerin önüne geçmektir. Yaşa ve ırka göre normal sayılan PSA değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir (44).

Tablo 1:Yaşa ve ırka göre PSA değerleri

| YAŞ | BEYAZ IRK(ng/ml) | SİYAH IRK(ng/ml) |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| 40-49 | 0-2,5 | 0-2,4 |
| 50-59 | 0-3,5 | 0-6,5 |
| 60-69 | 0-4,5 | 0-11,3 |
| 70< | 0-6,5 | 0-12,5 |

PSA Hızı (PSA Velositesi)

Yıllık PSA değerlerindeki artışı gösterir. Amaç PSA değerlerindeki artışa göre prostat kanseri görülme olasılığını ve sonuçta prostat biyopsisi endikasyonunu değerlendirmektir. PSA'daki yıllık artışın 0,75 ng/ml'nin üzerinde olduğu hastalarda

prostat kanseri için duyarlılık %75, özgüllük ise %95 olarak bulunmuştur. Carter, PSA hızının yaralı olabilmesi için 2 yıllık periyotta en az 3 ölçümün yapılması gerektiğini göstermiştir (45).

PSA Dansitesi

Serum PSA değerinin transrektal ultrasonografik olarak saptanan prostat hacmine oranı olarak ifade edilir. Temelde prostat kanserinde BPH'ne göre daha fazla PSA yüksekliği olmasına dayanır. Ancak ölçümü yapan ultrasonografi aletinin ve bireylerin farklı olması, yine aynı şekilde bireyler arasında prostatik stoma-epitel dokusu oranlarının farklı olması güvenilirliği azaltır. Eşik alınacak bir kesin bir değer gösterilmese de genel olarak, PSA dansitesinin 0,15'in üzerinde olması kanser lehine yorumlanmaktadır.

Transrektal Ultrasonografi (TRUS)

TRUS önemli bir görüntüleme yöntemidir. TRUS ve beraberinde alınan prostat biyopsileri ile prostat kanserinin yüksek oranlarda tanısı mümkün olmuştur. 1955 yılında Wild ve Reid, ilk defa transrektal ultrasonografiyi kullanmışlardır. 1968 yılında da Watanabe' nin pratik uygulamalar ile etkili bir şekilde klinik uygulamaya sokulmuştur. Birçok ultrasonografi cihazının, prostat veya rektum ultrasonografisine yönelik geliştirilmiş transrektal probu bulunmaktadır. Bu problemlerle, semikoronal ve aksiyel projeksiyonlarda multiplanar görüntü elde edilebilmektedir. Transrektal problemlerin, klinik uygulamadaki en önemli sınırlamaları, boyutlarına bağlı olarak hastaya verdikleri rahatsızlık ve elde edilen görüntü planları ile anatomik sunuş arasındaki farklılıktır. TRUS'un prostat kanseri tanısında duyarlılığı %80, özgüllüğü %60'tır. TRUS'un en önemli özelliği, PRM ile tanınamayan birçok kanser odağını tanımasıdır. TRUS ile tanımlanan şüpheli alanlardan yapılan sistematik biyopsilerle kanser yakalama insidansı artmıştır.

Prostat biyopsisinde klasik yöntem sistematik sekstant biyopsi tekniğidir. Biyopsiler her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden, parasagittal hattan, özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde alınır (46). Stamey ise biyopsi sayısını değiştirmeden, iğneyi daha laterale kaydırarak daha iyi örnekleme yapılabileceğini ileri sürmüştür (47). Eskiçorapçı ve arkadaşları tarafından klasik

sekstant biyopsiye prostatın orta ve taban kısımlarında periferal zonun lateralinden biyopsiler eklenerek geliştirilen 10 kadran biyopsi tekniğinin kanser yakalamada daha duyarlı olduğu (%23,1 vs %31) ve bu yöntemin düşük hacimli tümörleri daha başarılı bir şekilde tespit ettiği gösterilmiştir (48). Kor sayısının 12 den fazla olmasının kanser yakalanma oranında anlamlı artışa yol açmadığı bildirilmiştir (49).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (09.01.2015 tarih; 60116787-020/1009 sayılı) başlandı.

Ocak 2007 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Transrektal Ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsileri kayıtları retrospektif olarak incelenip; PSA'sı 20 ng/ml ve üzerinde olan 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastaya TRUS işlemi esnasında prostat hacmi ölçüldü.18G 20 cm otomatik tabancalı biyopsi iğnesi ve 18G chiba iğnesi biyopsi işleminde kullanıldı. Tüm hastalardan 12 kor prostat biyopsi alındı. Alınan tüm korlar ayrı ayrı tüplere konularak patolojiye gönderildi. PSA değerleri; 1.grup:20-49,99 ng/ml, 2.grup:50-99,99 ng/ml, 3.grup:100 ng/ml ve üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup arasında yaş, kanser saptama oranları, rektal tuşe (benign, sert, invaze; nodul varlığı/yokluğu), gleason skorları, pozitif kor sayıları, prostat hacmi-prostat kanseri arasındaki ilişki, perinöral invazyon varlığı; gleson skoru ile perinöral invazyon açısından ilişkileri karşılaştırıldı. Bu 3 grupta da alınan 12 kor biyopsi yerine daha az kor biyopsi alınarak prostat kanseri saptama oranını bulabilmek için 16 adet senaryo(hipotez) kurularak sensitivite değerleri hesaplandı. Senaryo 1(S1)(Hipotez 1):Sağ apex farlateral, sol apex farlateral. Senaryo 2(S2)(Hipotez 2):Sağ base farlateral, sol base farlateral. Senaryo 3(S3)(Hipotez 3):Sağ orta farlateral, sol orta farlateral. Senaryo 4(S4)(Hipotez 4):Sağ apex lateral, sol apex lateral. Senaryo 5(S5)(Hipotez 5):Sağ base lateral, sol base lateral. Senaryo 6(S6)(Hipotez 6):Sağ orta lateral, sol orta lateral. Senaryo 7(S7)(Hipotez 7):Sağ apex farlateral, sol apex farlateral, sağ base farlateral, sol base farlateral. Senaryo 8(S8)(Hipotez 8):Sağ apex farlateral, sol apex farlateral, sağ orta farlateral, sol orta farlateral. Senaryo 9(S9)(Hipotez 9):Sağ base farlateral, sol base farlateral, sağ orta farlateral, sol orta farlateral. Senaryo 10(S10)(Hipotez 10):Sağ apex lateral, sol apex lateral, sağ base lateral, sol base lateral. Senaryo 11(S11)(Hipotez 11):Sağ apex lateral, sol apex lateral, sağ orta lateral, sol orta lateral. Senaryo 12(S12)(Hipotez 12):Sağ base lateral, sol base lateral, sağ orta lateral, sol orta lateral. Senaryo 13(S13)(Hipotez 13): Sağ apex farlateral, sağ orta farlateral, sağ base farlateral, sol

apex farlateral, sol orta farlateral, sol base farlateral. Senaryo 14(S14)(Hipotez 14): Sağ apex lateral, sağ orta lateral, sağ base lateral, sol apex lateral, sol orta lateral, sol base lateral. Senaryo 15(S15)(Hipotez 15): Sağ apex lateral, sağ apex farlateral, sağ orta lateral, sağ orta farlateral, sağ base lateral, sağ base farlateral. Senaryo 16(S16)(Hipotez 16): Sol apex lateral, sol apex farlateral, sol orta lateral, sol orta farlateral, sol base lateral, sol base farlateral.

İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21,0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Sayı, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanılmıştır. Niteliksel gruplu değerşkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi, normal dağılım gosteren sürekli değerşkenlerin analizinde tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda Verileri sınıflandırmak veya tahmin yapmak amacıyla kullanılan, eğiticili (supervised) bir yöntem olan destek vektör makineleri (DVM) kullanılmıştır. Verilerin doğrusal olarak ayırlamadığı durumlarda DVM’de doğrusal olmayan sınıflandırıcılar kullanmak gerekir. Bizim çalışmamızda doğrusal olmayan DVM yöntemi kullanıldı. Verilerin sınıflandırma özelliklerini çıkarmak için, doğrusal olmayan haritalama yaparak verilerin orijinal girdi uzayından daha yüksek boyuta sahip belirleyici nitelik uzayına taşır. DVM daha sonra, belirleyici nitelik uzayında maksimum marjini bulmak için doğrusal sınıflandırma kuralını öğrenir.

BULGULAR

Çalışmaya PSA değeri 20 ng/ml ve üzerinde olan TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan 200 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $70,5 \pm 9,16$ yaş (47-91 yaş), PSA ortalaması $190,6 \pm 579,6$ ng/ml (20-5474 ng/ml) idi. (Tablo 2)

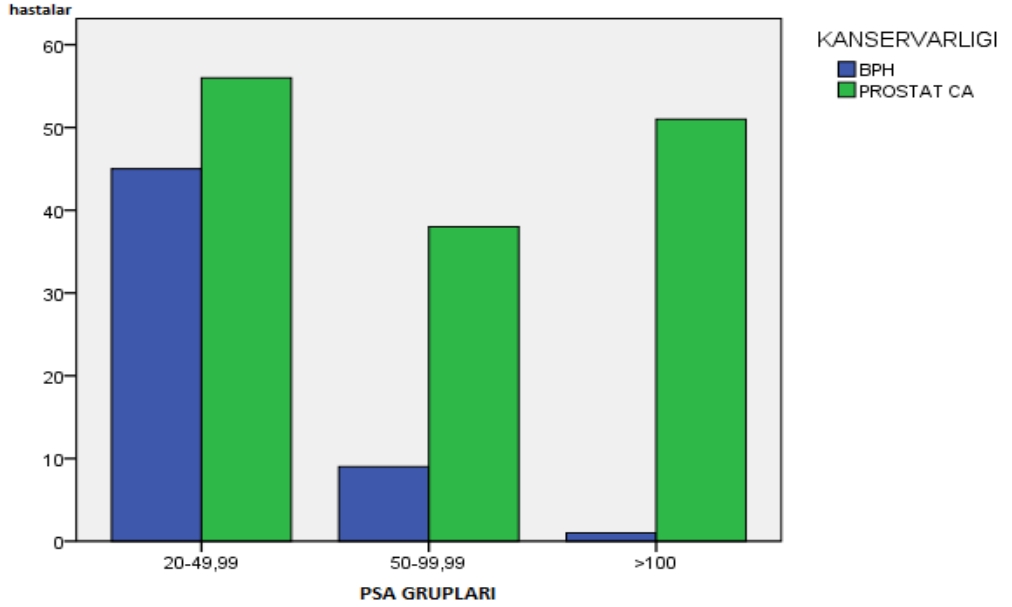
Tablo 2: Hastaların yaş ve PSA değerleri hakkında bilgi

| | N | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std. Sapma |
|-----|-----|---------|----------|----------|------------|
| YAŞ | 200 | 47 | 91 | 70,56 | 9,117 |
| PSA | 200 | 20,00 | 5474,00 | 190,6986 | 579,64458 |

PSA değerleri 20-49,99 ng/ml 1.Grup; 50-99,99 ng/ml 2.Grup; 100ng/ml ve üzeri 3.Grup olmak üzere gruplara ayrıldı. Bu 3 grup arasında grupların kendi içerisinde ve birbirleri ile benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri saptanma oranları karşılaştırıldı. 200 hastada yapılan biyopside 145 hastada (%72,5) prostat kanseri, 55 hastada (%27,5) BPH saptandı. 1. Grup da yer alan (20-49,99 ng/ml) toplam 101 hastanın 56'sında (%55,4) prostat kanseri 45'inde (%44,6) BPH, 2.Grup da yer alan (50-99,99 ng/ml) toplam 47 hastanın 38'inde (%80.9) prostat kanseri 9'unda BPH (19.1), 3.Grup da yer alan (100 ng/ml ve üzeri) 52 hastanın 51'inde (%98.1) prostat kanseri 1'inde BPH (%1.9) saptandı. 3 grup arasındaki PSA değerleri yükseldikçe prostat kanseri saptanma oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek ($p=0,0001<$) saptandı.(Tablo 3)(Şekil 4)

Tablo 3: PSA grupları ile kanser varlığı arasındaki ilişki.

| | | | KANSER VARLIĞI | | Toplam |
|-----------------|------------|------------|----------------|------------|--------|
| | | | BPH | PROSTAT CA | |
| PSA GRUPLARI | 20-49,99 | hasta | 45 | 56 | 101 |
| | | % grup içi | 44,6% | 55,4% | 100,0% |
| | | % toplam | 22,5% | 28,0% | 50,5% |
| | 50-99,99 | hasta | 9 | 38 | 47 |
| | | % grup içi | 19,1% | 80,9% | 100,0% |
| | | % toplam | 4,5% | 19,0% | 23,5% |
| >100 | hasta | 1 | 51 | 52 | |
| | % grup içi | 1,9% | 98,1% | 100,0% | |
| | % toplam | ,5% | 25,5% | 26,0% | |
| Toplam | hasta | 55 | 145 | 200 | |
| | % toplam | 27,5% | 72,5% | 100,0% | |

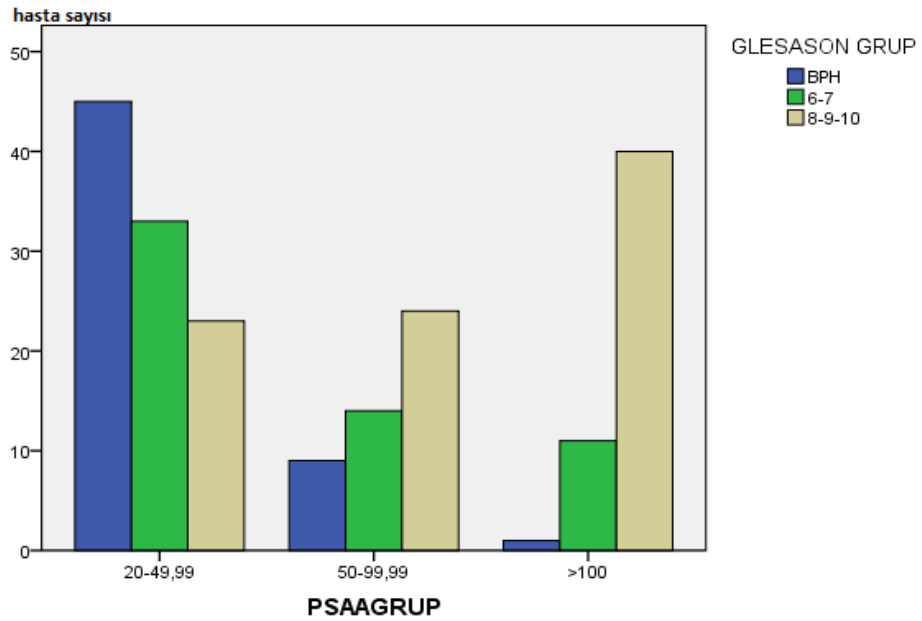


Şekil 4: PSA gruplarına göre prostat kanseri ve BPH saptanan hasta sayıları

Bu 3 grup arasında ki patoloji sonuçlarına göre (BPH; gleason skor 6-7; gleason skor 8-9-10) yapılan karşılaştırmada PSA değerleri yükseldikçe gleason skorlarındaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001<$) saptandı. (Tablo-4) (Şekil-5)

Tablo 4: PSA Grupları ile Gleason Skorlarının Karşılaştırılması

| | | | GLESASON SKOR | | | Toplam |
|--------------|----------|------------|---------------|-------|--------|--------|
| | | | BPH | 6-7 | 8-9-10 | |
| PSA GRUPLARI | 20-49,99 | hasta | 45 | 33 | 23 | 101 |
| | | % grup içi | 44,6% | 32,7% | 22,8% | 100,0% |
| | | % toplam | 22,5% | 16,5% | 11,5% | 50,5% |
| | 50-99,99 | hasta | 9 | 14 | 24 | 47 |
| | | % grup içi | 19,1% | 29,8% | 51,1% | 100,0% |
| | | % toplam | 4,5% | 7,0% | 12,0% | 23,5% |
| | >100 | hasta | 1 | 11 | 40 | 52 |
| | | % grup içi | 1,9% | 21,2% | 76,9% | 100,0% |
| | | % toplam | ,5% | 5,5% | 20,0% | 26,0% |
| Toplam | hasta | 55 | 58 | 87 | 200 | |
| | % toplam | 27,5% | 29,0% | 43,5% | 100,0% | |



Şekil 5: Hasta sayıları-Gleson skor ve PSA grupları arasındaki ilişki

Bu 3 grup arasındaki perinöral invazyon varlığı/yokluğu açısından yapılan karşılaştırma da gruplar arasında perinöral invazyon varlığı istatistiksel olarak

anlamli yüksek (p=0,0001<) saptandi.1. Grupta perinöral invazyon (PNI) %18,8; iken 2.Grupta %34,0; 3.Grupta %55,8 saptandi.(Tablo 5)

Tablo 5:PSA Gruplari ile perinöral invazyon arasindaki iliski

| | PNI(+) | PNI(-) | Hasta sayisi | P |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------------|----------|
| 1.grup(20-49,99ng/ml) | %18,8(19) | %81,2(82) | 101 | 0,0001 |
| 2.grup(50-99,99ng/ml) | %34(16) | %66(31) | 47 | |
| 3.grup(100ng/ml ve üzeri) | %55,8(29) | %44,2(23) | 52 | |

Perinöral invazyon ile Gleason skoru arasinda yapilan karšilastirmada; Gleson skoru 6-7 gelen hastalarda perinöral invazyon varligi %24,1 olarak saptanirken, Gleson skoru 8-9-10 olan hastalarda perinöral invazyon varligi %56,3 olarak saptandi. Yüksek Gleason skorlarında perinöral invazyon varliginin istatistiksel olarak anlamli yüksek olduđu (p=0,0001<) görüldü. (Tablo 6)

Tablo 6:Gleson skorlari ile PNI arasindaki iliski

| | PNI(+) | PNI(-) | Hasta sayisi | P |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------------|----------|
| Gleson skor 6-7 | %24.1(14) | %75,9(44) | 58 | 0,0001 |
| Gleson skor 8-9-10 | %56,3(49) | %43,7(38) | 87 | |

PSA değeri 20 ng/ml ve üzerindeki 200 hastanın prostat hacmi 50 cc altında(99 hasta) ve 50 cc (101 hasta) üzerinde olmak üzere iki gruba ayrıldığında; 50 cc altında prostat kanseri saptama oranı % 79,8 iken, 50 cc üzerinde prostat kanseri saptama oranı % 65,3 saptandi. Prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda 50 cc üzerinde olan hastalara göre prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamli yüksek olduğu (p=0,02<) görüldü.(Tablo 7)

Tablo 7:Prostat hacmi ile prostat ca arasindaki iliski.

| | BPH | PROSTAT CA | Hasta sayisi | P |
|----------------------|------------|-------------------|---------------------|----------|
| Prostat hacmi <50 cc | %20,2(20) | %79,8(79) | 99 | 0,02 |
| Prostat hacmi >50 cc | %34,7(35) | %65,3(66) | 101 | |

Prostat hacminin PSA gruplarına göre prostat kanseri saptama oranına baktığımızda; prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı % 64,8 iken 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %94,7; 3.Grupta % 100 saptandı. Prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda Gruplar arasında prostat kanseri saptama oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) saptandı.(Tablo 8). Prostat hacmi 50 cc üzerinde olan hastalarda 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı % 44,7 iken 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %71,4;3.Grupta % 96,2 saptandı. Prostat hacmi 50 cc üzerinde olan hastalarda Gruplar arasında prostat kanseri saptama oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) saptandı.(Tablo 8)

Tablo 8:Prostat hacminin gruplara göre prostat kanseri arasındaki ilişki

| | BPH | PROSTAT KANSERİ | HASTA SAYISI | P |
|-------------------------|-----------|-----------------|--------------|--------|
| <50 CC 1.GRUP(20-49,99) | %35,2(19) | %64,8(35) | 54 | 0,0001 |
| <50 CC 2.GRUP(50-99,99) | %5,3(1) | %94,7(18) | 19 | |
| <50 CC 3.GRUP(>100) | %0(0) | %100(26) | 26 | |
| >50 CC 1.GRUP(20-49,99) | %55,3(26) | %44,7(21) | 47 | 0,0001 |
| >50 CC 2.GRUP(50-99,99) | %28,6(8) | %71,4(20) | 28 | |
| >50 CC 3.GRUP(>100) | %3,8(1) | %96,2(25) | 26 | |

PSA Gruplarının kendi içerisinde prostat hacimlerine göre prostat kanseri saptama oranına baktığımızda; 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 64,8 iken 50 cc üzerinde prostat kanseri %44,7 saptandı. PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasındaki grupta prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda 50 cc üzerinde olan hastalara göre prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,04<$) yüksek saptandı.(Tablo 9). 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 94,7 iken 50 cc üzerinde prostat kanseri % 71,4 saptandı. PSA değeri 50-99,99 ng/ml arasındaki grupta prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda

50 cc üzerinde olan hastalara göre prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,04<$) yüksek saptandı.(Tablo 9). 3.Grupta (100 ng/ml ve üzeri) prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 100 iken 50 cc üzerinde prostat kanseri %96,2 saptandı. PSA değeri 100 ng/ml ve üzerindeki prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarla 50 cc üzerinde olan hastalar arasında prostat kanseri saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,50>$) farklılık saptanmadı.(Tablo 9)

Tablo 9:PSA Grupları içerisinde prostat hacimlerinin prostat kanseri ile ilişkisi

| | BPH | PROSTAT KANSERİ | HASTA SAYISI | P |
|-------------------------|-----------|-----------------|--------------|------|
| 1.GRUP(20-49,99) <50 CC | %35,2(19) | %64,8(35) | 54 | 0,04 |
| 1.GRUP(20-49,99) >50 CC | %55,3(26) | %45,7(21) | 47 | |
| 2.GRUP(50-99,99) <50 CC | %5,3(1) | %94,7(18) | 19 | 0,04 |
| 2.GRUP(50-99,99) >50 CC | %28,6(8) | %71,4(20) | 28 | |
| 3.GRUP(>100) <50 CC | %0(0) | %100(26) | 26 | 0,50 |
| 3.GRUP(>100) >50 CC | %3,8(1) | %96,2(25) | 26 | |

Hastalarda fizik muayene ile yapılan rektal tuşeler benign, sert, invaze olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı. Rektal muayene ile %28,5 (57 hasta) benign, %51 (102 hasta) sert, %20,5 (41 hasta) invaze saptandı. Benign saptanan hastaların %77,2'si PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında, %17,5 PSA değeri 50-99,99 ng/ml; %5,3 PSA değeri 100 ng/ml ve üzerinde saptandı. İnvaze olan hastalara baktığımızda %19,5'i PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında, %29,3 PSA değeri 50-99,99 ng/ml; %51.2 PSA değeri 100 ng/ml ve üzerinde saptandı. Rektal muayenede benign, sert, invaze grupları arasında PSA değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) saptandı.(Tablo 10)

Tablo10:Rektal tuşe ile PSA değerleri arasındaki ilişki

| | 20-49,99 ng/ml | 50-99,99 ng/ml | 100ng/ml< | Hasta sayısı | P |
|--------------------|----------------|----------------|-----------|--------------|--------|
| Rektal tuşe-Benign | %77,2 | %17,5 | %5,3 | 57 | 0,0001 |
| Rektal tuşe-Sert | %48 | %24,5 | %27,5 | 102 | |
| Rektal tuşe-İnvaze | %19,5 | %29,3 | %51,2 | 41 | |

Rektal muayenede nodül olan/olmayan hastalara baktığımızda; 163 hastada nodül yok (%81,5), 37 hastada(%18,5) nodül varlığı tespit edildi. Nodül olmayan grupta prostat kanseri saptama oranı %67,5 iken nodül olan grupta %94,6 saptandı. Nodül olan/olmayan hastalara baktığımızda prostat gruplarına göre prostat kanseri saptama oranı; nodül olmayan hastalarda; 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı %48,8 iken; 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %77,5; 3.Grupta (100 ng/ml ve üzeri) %97,4 saptandı. Nodül olmayan hastalarda; gruplar arasında prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı (p=0,0001<) saptandı.(Tablo 11). Nodül olan hastalarda; 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı %88,2 iken; 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %100; 3.Grupta (100 ng/ml ve üzeri) %100 saptandı. Nodül olan hastalarda; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0,28>) saptanmadı.(Tablo 11).

Tablo 11:Nodül var/yok gruplara göre prostat kanseri arasındaki ilişki

| | BPH | PROSTAT KANSERİ | HASTA SAYISI | P |
|----------------------------|------------|------------------------|---------------------|----------|
| Nodül Yok 1.GRUP(20-49,99) | %51,2(43) | %48,8(41) | 84 | 0,0001 |
| Nodül Yok 2.GRUP(50-99,99) | %22,5(9) | %77,5(31) | 40 | |
| Nodül Yok 3.GRUP(>100) | %2,6(1) | %97,4(38) | 39 | |
| Nodül Var 1.GRUP(20-49,99) | %11,8(2) | %88,2(15) | 17 | 0,28 |
| Nodül Var 2.GRUP(50-99,99) | %0(0) | %100(7) | 7 | |
| Nodül Var 3.GRUP(>100) | %0(0) | %13(13) | 13 | |

PSA Gruplarının kendi içerisinde rektal tuşe de nodül olan ve olmayan hastalar arasında prostat kanseri saptama oranına baktığımızda; 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) rektal tuşe de nodül olmayan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 48,8 iken rektal tuşe de nodül olanlarda bu oranın %88,2 olduğu görüldü. PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında ki hastalarda rektal tuşe de nodul varlığı istatistiksel olarak anlamlı (p=0,003<) saptandı.(Tablo 12). 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) rektal tuşe de nodül olmayan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 77,5 iken rektal tuşe de nodül

olanlarda bu oranın %100 olduğu görüldü. PSA değeri 50-99,99 ng/ml arasında ki hastalarda rektal tuşe de nodul varlığı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,201>$) saptanmadı.(Tablo 12). 3. Grupta (100 ng/ml ve üzeri) rektal tuşe de nodül olmayan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 97.4 iken rektal tuşe de nodül olanlarda bu oranın %100 olduğu görüldü. PSA değeri 100 ng/ml ve üzerindeki hastalarda rektal tuşe de nodul varlığı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,750>$) saptanmadı.(Tablo 12).

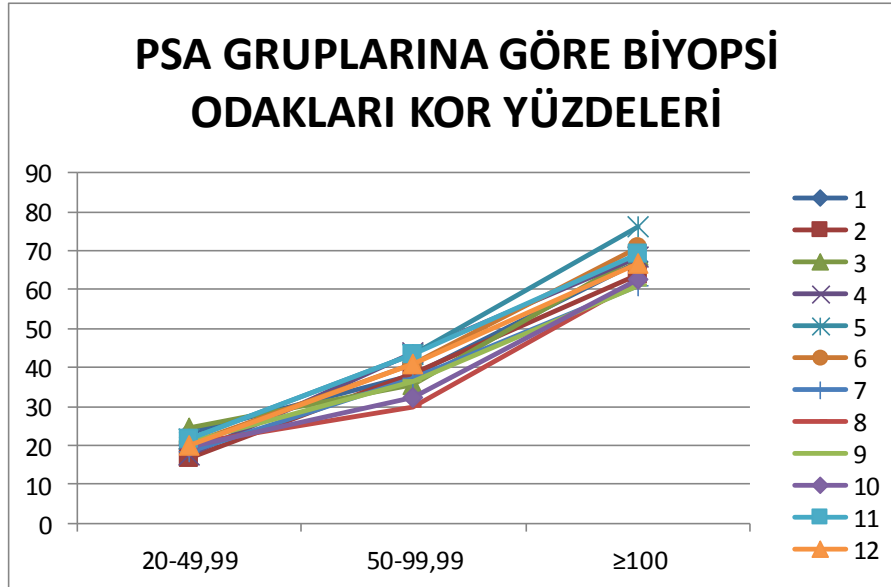
Tablo 12:PSA Grupların kendi içerisinde nodul varlığı ile prostat kanseri saptama oranı arasındaki ilişki

| | BPH | PROSTAT KANSERİ | HASTA SAYISI | P |
|----------------------------|------------|------------------------|---------------------|----------|
| 1.GRUP(20-49,99) Nodul yok | %51,2(43) | %48,8(41) | 84 | 0,003 |
| 1.GRUP(20-49,99) Nodul var | %11,8(2) | %88,2(15) | 17 | |
| 2.GRUP(50-99,99) Nodul yok | %22,5(9) | %77,5(31) | 40 | 0,201 |
| 2.GRUP(50-99,99) Nodul var | %0(0) | %100(7) | 7 | |
| 3.GRUP(>100) Nodul yok | %2,6(1) | %97,4(38) | 39 | 0,750 |
| 3.GRUP(>100) Nodul var | %0(0) | %100(13) | 13 | |

PSA gruplarına göre biyopsi odaklarının kor yüzdelerini hesapladık. 3.Gruptaki (100 ng/ml ve üzeri) sağ base lateral korlardan alınan biyopsilerin ortalaması % 76,25 ile en yüksek, 1.Grupta (PSA 20-49,99 ng/ml) sağ apex farlateral'den alınan biyopsilerin ortalaması %16,63 ile en düşük olduğu görüldü.(Tablo 13)(Şekil 6)

Tablo 13:PSA Gruplarına göre Biyopsi korlarının yüzde olarak karşılaştırılması

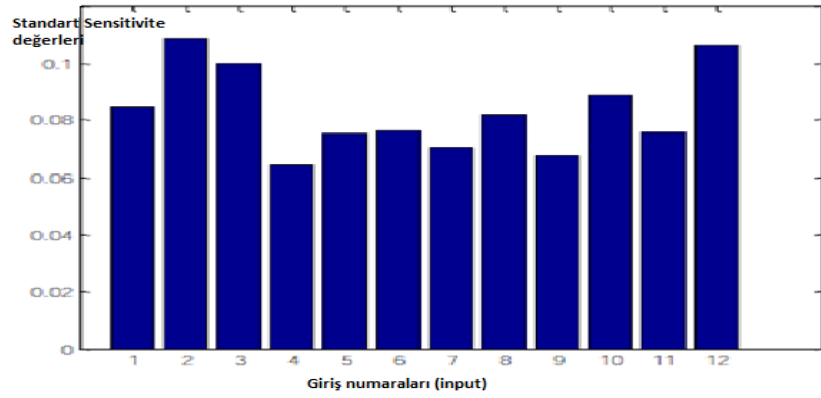
| | PSA20-49,99ng/ml (%) | PSA50-99,99ng/ml (%) | PSA100ng/ml üzeri(%) |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Sağ Apex Lateral | 23,42 | 38,19 | 67,21 |
| Sağ Apex Farlateral | 16,63 | 38,51 | 63,85 |
| Sağ Orta Lateral | 24,46 | 35,43 | 68,85 |
| Sağ Orta Farlateral | 17,62 | 43,72 | 68,56 |
| Sağ Base Lateral | 21,44 | 43,40 | 76,25 |
| Sağ Base Farlateral | 20,35 | 40,74 | 70,96 |
| Sol Apex Lateral | 18,27 | 37,34 | 61,15 |
| Sol Apex Farlateral | 20,45 | 30,00 | 62,40 |
| Sol Orta Lateral | 20,69 | 36,49 | 60,96 |
| Sol Orta Farlateral | 19,70 | 32,23 | 62,60 |
| Sol Base Lateral | 21,58 | 43,26 | 69,04 |
| Sol Base Farlateral | 19,8 | 41,06 | 66,54 |



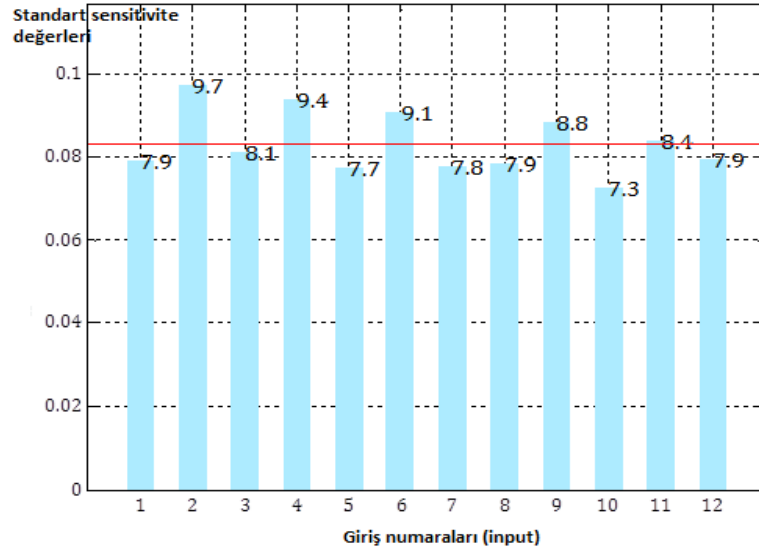
Şekil 6:PSA Gruplarına göre Biyopsi Odakları Kor Yüzdeleri

Bizim çalışmamızda 200 hastadan her bir hastadan alınan 12 kor biyopsinin birbirlerine göre üstünlüğünü(ön plana çıkan kor/korlar) ortaya koymak için destek vektör makineleri (DVM) yöntemi kullanılmıştır. DVM istatistiksel öğrenme

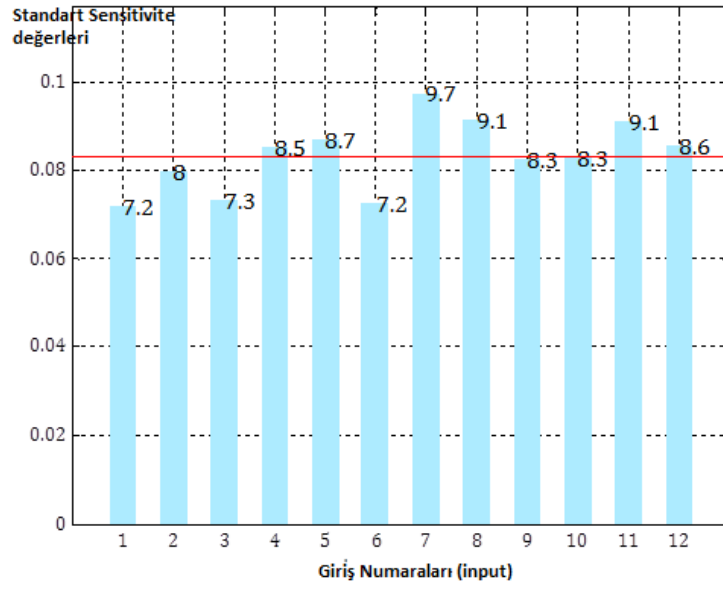
teorisine dayanan yeni ve doğrusal olmayan, karmaşık yapıya sahip verileri sınıflandıran bir yöntemdir. DVM' nin temelini, verilerin bir düzlem veya hiper düzlem ile ayrılarak sınıflandırılması işlemi oluşturmaktadır ve DVM bu işlemi, iki sınıf arasındaki marjini maksimum yaparak gerçekleştirmektedir. Verileri sınıflandırmak veya tahmin yapmak amacıyla kullanılan, eğitici (supervised) bir yöntemdir. Destek Vektör Makinelerine göre yapılan model uygulama çalışmamızda PSA 20 ng/ml ve üzerindeki 200 hasta; PSA 50 ng/ml ve üzerindeki 99 hasta ve PSA 100 ng/ml ve üzerindeki 52 hastanın alınan 12 kor biyopsi sonuçlarını karşılaştırdık. (Şekil 7, Şekil 8 ve Şekil 9)



Şekil 7: PSA 20 ng/ml ve üzerindeki biyopsi korlarının DVM çalışma sonucu



şekil 8: PSA 50 ng/ml ve üzerindeki biyopsi korlarının DVM alışma sonucu

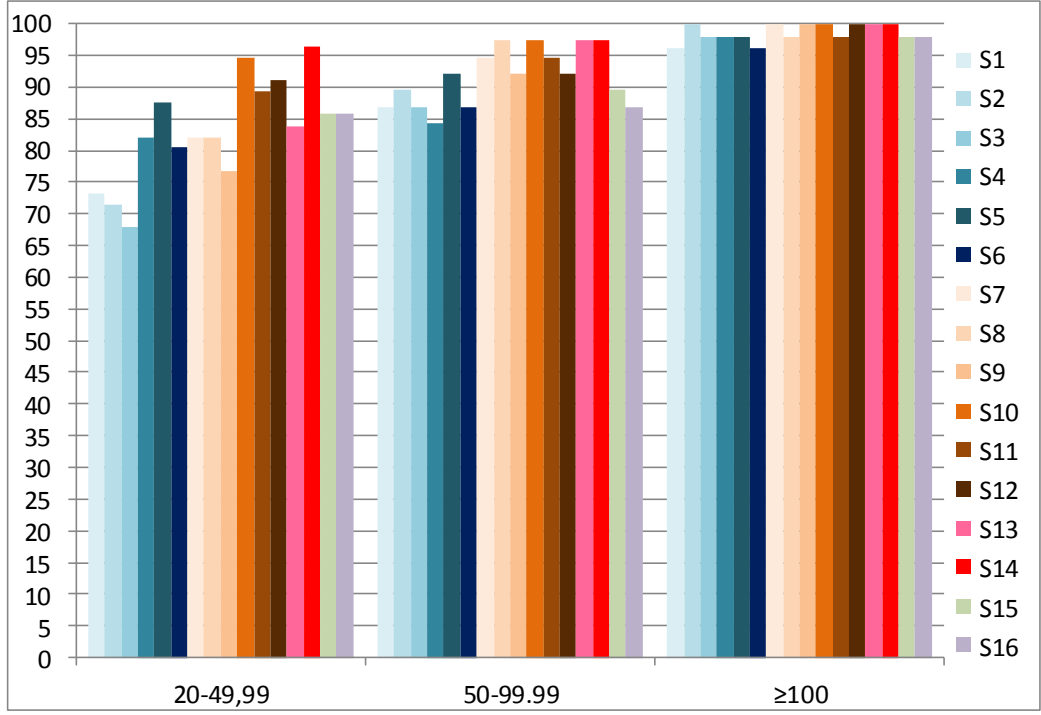


şekil 9: PSA 100 ng/ml ve üzerindeki biyopsi korlarının DVM alışma sonucu

Destek Vektör Makinelerine göre yapılan model uygulama çalışmalarında PSA 20 ng/ml ve üzerindeki 200 hasta; PSA 50 ng/ml ve üzerindeki 99 hasta ve PSA 100 ng/ml ve üzerindeki 52 hastanın alınan 12 kor biyopsi sonuçları incelendi. Alınan korların birbirleriyle karşılaştırılmasında bir korun diğer bir kordan anlamlı bir farklılığın olmamasından dolayı (ön plana çıkan bir kor olmadığından dolayı); çalışmamızda 12 kor biyopsi yerine daha az kor biyopsi alınarak oluşturulan senaryolara göre sensitivite değerlerini karşılaştırdık. Toplam da 16 adet Senaryo(Hipotez) oluşturduk. S1,S2,S3,S4,S5 ve S6 Senaryoların da 2 adet kor; S7,S8,S9,S10,S11 ve S12 Senaryolarında 4 adet kor; S13,S14,S15 ve S16 Senaryolarında 6 adet kor alınması hipotezlerini kurduk. Bu kurulan senaryoların sensitivite değerlerini hesaplayarak PSA Grupları arasında karşılaştırdık. PSA 100 ng/ml ve üzerindeki grupta tüm senaryoların (iki, dört veya altı kor alındığında) %95 üzerinde sensitivite değerine sahip olduğu görüldü. PSA 50-99,99 ng/ml aralığındaki grupta S8,S10,S13 ve S14 (dört ve altı kor alındığında) senaryolarında; PSA 20-49,99 ng/ml aralığındaki grupta sadece S14 (altı kor) senaryosunda %95 üzerinde sensitivite değerine sahip olduğu görüldü (Tablo 14)(Şekil 10)

Tablo 14:Kurulan senaryolar ile gruplar arasındaki sensitivite değerlerinin karşılaştırılması

| | 20-49,99ng/ml (%) | 50-99,99ng/ml(%) | 100ng/ml <(%) |
|---|-------------------|------------------|---------------|
| S1:Sağ apex farlateral, sol apex farlateral. | 73,2 | 86,8 | 96,1 |
| S2:Sağ base farlateral, sol base farlateral. | 71,4 | 89,5 | 100 |
| S3:Sağ orta farlateral, sol orta farlateral. | 67,9 | 86,8 | 98,0 |
| S4:Sağ apex lateral, sol apex lateral. | 82,1 | 84,2 | 98,0 |
| S5:Sağ base lateral, sol base lateral. | 87,5 | 92,1 | 98,0 |
| S6:Sağ orta lateral, sol orta lateral. | 80,4 | 86,8 | 96,1 |
| S7:Sağ apex farlateral, sol apex farlateral, sağ base farlateral, sol base farlateral. | 82,1 | 94,7 | 100 |
| S8:Sağ apex farlateral, sol apex farlateral, sağ orta farlateral, sol orta farlateral. | 82,1 | 97,4 | 98 |
| S9:Sağ base farlateral, sol base farlateral, sağ orta farlateral sol orta farlateral | 76,8 | 92,1 | 100 |
| S10:Sağ apex lateral, sol apex lateral, sağ base lateral, sol base lateral. | 94,6 | 97,4 | 100 |
| S11:Sağ apex lateral , sol apex lateral, sağ orta lateral, sol orta lateral. | 89,3 | 94,7 | 98 |
| S12:Sağ base lateral, sol base lateral, sağ orta lateral, sol orta lateral. | 91,1 | 92,1 | 100 |
| S13:Sağ apex farlateral,sağ orta farlateral, sağ base farlateral, sol apex farlateral, sol orta farlateral, sol base farlateral | 83,9 | 97,4 | 100 |
| S14:Sağ apex lateral,sağ orta lateral, sağ base lateral, sol apex lateral, sol orta lateral, sol base lateral. | 96,4 | 97,4 | 100 |
| S15: Sağ apex lateral , sağ apex farlateral, sağ orta lateral, sağ orta farlateral, sağ base lateral, sağ base farlateral. | 85,7 | 89,5 | 98 |
| S16: Sol apex lateral, sol apex farlateral, sol ortallateral , sol orta farlateral, sol base lateral, sol base farlateral | 85,7 | 86,8 | 98 |



Şekil 10:PSA grupları arasında ve grup içinde sensitivite değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

PSA'nın 1980'li yıllarda prostat kanseri tanısında kullanıma başlanması ve prostat biyopsi tekniklerinin gelişmesiyle lokalize prostat kanserinin günümüzde görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle prostat kanseri, erken evrede yakalanan ve gelişen ameliyat teknikleri ile tam olarak kür sağlanabilen bir hastalık olmuştur. Prostat kanseri tanısında TRUS eşliğinde biyopsi altın standart olarak kabul edilmekte olup, güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Prostat biyopsisinde amaç morbiditeyi artırmadan doğru lokalizasyonda ve yeterli sayıda örnekleme yapılarak kanser odak ve/veya odaklarını saptamaktır.

İlk olarak Hodge ve arkadaşları tarafından 1989 yılında tanımlanan sistematik 6 kor biyopsi ile prostat biyopsisinde yeni bir devir açılmıştır (50). Hodge ve ark.'nın tarif ettiği sistematik 6 kor biyopside; prostatın her iki tarafından, taban, orta ve apikalden toplam altı adet biyopsi alınmaktadır. Bu teknik, uzun yıllar standart biyopsi protokolü olarak uygulanmıştır. Hodge ve ark. TRUS eşliğinde direk prostat biyopsisi ile sistematik biyopsi tekniğini karşılaştırmışlar ve PRM' si anormal hastalarda, sistematik 6 kor biyopsi tekniğinin direk biyopsiye göre %9 oranında daha fazla kanser saptayabildiğini belirtmişlerdir (50). Ancak daha sonra birçok araştırmacı, tanımlanan altı kor biyopsinin sayı ve lokalizasyonunun yeterli olmadığını ve yaklaşık %20-35 oranında yanlış negatif sonuç verdiğini bildirmişlerdir (51). Prostat biyopsisinde, 6 kor biyopsideki bu negatif yanlış sonuç oranının yüksekliği nedeniyle çalışmaların iki ana yönde ilerlediği görülmektedir. Bunlar; alınan parça sayısını arttırmak ve lokalizasyonlarını değiştirmektir. Stamey; Hodge'un tanımladığı klasik 6 kor biyopsinin lokalizasyonun laterale kaydırılarak modifiye edilmesinin bile kanser yakalama oranını önemli ölçüde artırdığını saptamıştır (52). Bizde ve birçok klinikte artık prostat biyopsisi, 10-12 kor biyopsi şeklinde alınmaktadır.

Bu çalışmada PSA değeri 20 ng/mL'nin üzerindeki hastalarda da PSA gruplarına göre farklı oranlarda BPH ve prostat kanseri saptanma oranını belirlemeyi, bu verilerin ilk başvuruda hastalara bilgi verme ve hasta onamı aşamalarında faydalı olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca, prostat biyopsisinde amaç

hastaya en az rahatsızlık verilip, en az morbidite yaratarak, prostat kanserinin tanısını optimal şartlarda koymaktır. Bu çalışmada PSA değeri 20 ng/mL olan hastalarda standart 12 kor biyopsi yerine daha az sayıda odaktan alınan biyopsiler ile yüksek duyarlılık ile tanı konulabileceği amaçlanmıştır

Çalışmamızda PSA değeri 20 ng/ml ve üzerinde olan TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılan 200 olgunun yaş ortalaması $70,5 \pm 9,16$ yaş (47-91 yaş), PSA ortalaması $190,6 \pm 579,6$ ng/ml (20-5474 ng/ml) idi. Yükselen PSA değerleri ile birlikte prostat kanseri oranı da artmaktadır. Scattoni ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 6 kadran + hipoekoik odak biyopsilerinde PSA'sı 4 ng/ml altındaki olgularda %18 kanser saptarken, bu oran 4-10 ng/ml arasında %42, 10 ng/ml üzerinde %66'ya yükselmiştir (53). Gertsenbluth ve ark. da, PSA'sı 20-30 ng/ml arasındaki olgularda biyopsiyle kanser saptama oranının %84 olduğunu, bu oranın artan PSA düzeyleriyle birlikte yükselerek 50 ng/ml'nin üzerinde %95-100 düzeyine çıktığını göstermişlerdir (54). Bizim çalışmamızda 20 ng/ml ve üzerindeki hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 72,5 (145 hasta) iken benign prostat hipertrofisi (BPH) % 27,5 (55 hasta) saptandı. PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında olan toplam 101 hastanın 56'sında (%55,4) prostat kanseri 45'inde (%44,6) BPH saptandı. 50-99,99 ng/ml toplam 47 hastanın 38'inde (%80,9) prostat kanseri 9'unda BPH (19,1); 100 ng/ml ve üzerindeki 52 hastanın 51'inde (%98,1) prostat kanseri 1'inde BPH (%1,9) saptandı. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde PSA değerleri yükseldikçe prostat kanseri saptanma oranı istatistiksel olarak yüksek ($p=0,0001<$) saptandı.

Gleason grade sistemi Donald Gleason ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve günümüzde prostat adenokanserinin gradelemesinde en çok kabul gören yöntemdir. Prostat kanseri için sık kullanılan nomogramlarda özellikle yer almaktadır. Prostat biyopsilerinde saptanan prostat kanserinin Gleason skorlaması, kanserin davranışı ve klinik prognozu için önemli bir parametredir. İğne biyopsisinde yüksek olarak gradelenmiş tümörlerde biyokimyasal progresyon riski ve ileri evre hastalık olasılığı yüksektir. Klinik evre, serum PSA düzeyi ve Gleason skoru kullanılarak patolojik evreyi öngörmek için kullanılan Partin tablosunda Gleason skorunun önemi kanıtlanmıştır. Gleason skoru; bekle gör, radikal cerrahi veya radyoterapi seçeneklerinden birinin seçilmesinde ve hastaya radikal cerrahinin şekli hakkında

(nörovasküler demetin korunabilirliği ve lenfadenektomi yapılıp yapılmayacağı) karar vermede önemli bir faktördür (55). Pelzer ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmaya göre PSA değeri yükseldikçe gleason skorda artmakta buna bağlı olarak da yüksek dereceli kanser oranı artmaktadır (56). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada 1. Grupta (PSA 20-49,99 ng/ml) %32,7 gleason skoru 6-7 gelirken, %22,8 gleason skoru 8 ve üzeri olduğu görüldü. 2. Grupta (PSA 50-99 ng/ml) % 29,8 gleason skoru 6-7 gelirken, %51,1 gleason skoru 8 ve üzeri olduğu görüldü. 3. Grupta (PSA 100ng/ml ve üzeri) % 21,2 gleason skoru 6-7 gelirken, %76,9 gleason skoru 8 ve üzeri olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde PSA değerleri yükseldikçe gleason skorundaki artma istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0,0001<$) saptandı.

Perinöral invazyon (PNI) varlığı, ekstraprostatik yayılım için artmış bir risk olarak belirtilmiştir. Bununla beraber PNI'nin radikal prostatektomi sonrası oluşan PSA rekürrensini, preoperatif Gleason skoru, PSA ve klinik evreden bağımsız olarak etkilemediği de belirtilmiştir. Ebstein JI ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada biyopsideki PNI pozitifliğinin genellikle yüksek biyopsi Gleason skoru, multiple kor tutulumu ve yüksek PSA ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (57). Bizim çalışmamızda 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) perinöral invazyon %18,8; iken 2.Grupta (50-99,99 ng/ml) %34,0; 3.Grupta %55,8 saptandı. PSA değerlerindeki yükselme ile perinöral invazyon açısından literatür ile uyumlu olarak anlamlı ($p=0,0001<$) saptandı. Gleason skoru ile perinöral invazyon açısından yaptığımız karşılaştırmada Gleason skoru 6-7 olan grupta perinöral invazyon varlığı %24,1 olarak saptanırken; Gleason skoru 8-9-10 olan grupta perinöral invazyon varlığı %56,3 olarak saptandı. Literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) yüksek saptandı.

Uzzo ve arkadaşları, Prostat hacmi 50 cc'den küçük hastalarda sekstant biyopsi ile %38 kanser yakalanırken bu oranın prostat hacmi 50 cc'den büyük hastalar da %23'e gerilediğini göstererek, prostat hacmi ile kanser yakalama oranları arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir (58). Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da prostat boyutu arttıkça kanser saptama oranının azaldığını saptamıştır (59). Karakiewicz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, prostat volümü artışıyla sekstant biyopsinin tanı koymadaki değerinin azaldığını belirlemişlerdir (60). Bizim çalışmamız da prostat

hacmi-prostat kanseri arasındaki ilişkiye aynı zamanda gruplar arasındaki ilişkileri karşılaştırdık. PSA değeri 20 ng/ml ve üzerindeki 200 hastanın prostat hacmi 50 cc altında(99 hasta) ve 50 cc (101 hasta) üzerinde olmak üzere iki gruba ayrıldığında; 50 cc altında prostat kanseri saptama oranı % 79,8 iken, 50 cc üzerinde prostat kanseri saptama oranı % 65,3 saptandı. Prostat hacmi düşük olan grupta daha yüksek prostat kanseri saptanması literatür ile uyumlu ($p=0,0001<$) olduğu görüldü. Prostat hacminin PSA gruplarına göre prostat kanseri saptama oranına baktığımızda; prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı % 64,8 iken 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %94,7; 3.Grupta % 100 saptandı. Prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında prostat kanseri saptama oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) saptandı. Prostat hacmi 50 cc üzerinde olan hastalarda 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı % 44,7 iken 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %71,4;3.Grupta % 96,2 saptandı. Prostat hacmi 50 cc üzerinde olan hastalarda da gruplar arasındaki prostat kanseri saptama oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) olduğu görüldü. PSA Gruplarının kendi içerisinde prostat hacimlerine göre prostat kanseri saptama oranına baktığımızda; 1.Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 64,8 iken 50 cc üzerinde prostat kanseri %44,7 saptandı. PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında ki prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda 50 cc üzerinde olan hastalara göre prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,04<$) yüksek saptandı. 2.Grupta (50-99,99 ng/ml) prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 94,7 iken 50 cc üzerinde prostat kanseri % 71,4 saptandı. PSA değeri 50-99,99 ng/ml arasında ki prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda 50 cc üzerinde olan hastalara göre prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,04<$) yüksek saptandı. 3.Grupta (100 ng/ml ve üzeri) prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 100 iken 50 cc üzerinde prostat kanseri %96,2 saptandı. PSA değeri 100 ng/ml ve üzerinde ki prostat hacmi 50 cc altında olan hastalarla 50 cc üzerinde olan hastalar arasında prostat kanseri saptanma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,50>$) farklılık saptanmadı . Prostat hacimleri grupların kendi aralarındaki yapılan karşılaştırmalarda 1.Grup (20-49,99

ng/ml) ile 2.Grupta (50-99,99 ng/ml) prostat kanseri açısından prostat hacminin önemli olduğu görüldü.

Parmakla rektal muayene (PRM) bilinen en eski tanı yöntemidir. Erken tanı ve tarama testi olarak kullanımını sınırlayan en önemli özelliği lokalize prostat kanseri vakalarını tanımlamadaki düşük duyarlılığıdır. Periferik zonda yerleşen tümörlerin palpasyonu mümkündür. Belli bir boyutun altında olanlar ve transizyonel zonda yerleşen tümörler parmakla rektal muayene ile saptanamazlar. Bu nedenle parmakla rektal muayene ile yapılan klinik evrelemenin doğruluk oranı %45-65'tir. Parmakla rektal muayenenin subjektif bir değerlendirme oluşu, duyarlılığının düşük oluşu, düşük pozitif prediktivitesi, günümüzde 50 yaş üstü erkeklerde yıllık kontrollerde yapılması gereken bir muayene yöntemi olmasına rağmen tek basına bir tanı yöntemi olarak kullanımını sınırlar. PSA yüksekliği ile birlikte patolojik muayene bulgularının varlığı tanıda önemli bir kriterdir. Gosselaar ve arkadaşları dokuz yıllık bir tarama çalışmasında rektal muayenesi şüpheli ve PSA yüksekliği bulunan olgularda daha fazla oranda yüksek Gleason Skorlu kanser saptandığını bildirmişlerdir (61). Catalonia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada parmakla rektal muayenesi pozitif ve PSA değeri 10 ng/ml'in üzerinde olan hastalarda kanser saptama oranı %69,1 olarak saptamış (62). Bizim çalışmamızda prostat kanseri saptama oranı %72,5 olarak saptandı. PRM'yi benign, sert ve invaze; nodül durumuna göre (var/yok) olmak üzere sınıflandırılarak gruplar arasındaki ilişkileri istatistiksel olarak karşılaştırdık. Rektal muayene ile %28,5 (57 hasta) benign, %51 (102 hasta) sert, %20,5 (41 hasta) invaze saptandı. Benign saptanan hastaların %77,2'si PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında, %17,5 PSA değeri 50-99,99 ng/ml; %5,3 PSA değeri 100 ng/ml ve üzerinde saptandı. İnvaze olan hastalara baktığımızda %19,5'i PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında, %29,3 PSA değeri 50-99,99 ng/ml; %51,2 PSA değeri 100 ng/ml ve üzerinde saptandı. Rektal muayenede benign, sert, invaze grupları arasında yaptığımız çalışmada PSA değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) yüksek saptandı. Rektal muayenede nodül olan/olmayan hastalara baktığımızda; 163 hastada nodül yok (%81,5), 37 hastada(%18,5) nodül varlığı tespit edildi. Nodül olmayan grupta prostat kanseri saptama oranı %67,5 iken nodül olan grupta %94,6 saptandı. Nodül olan/olmayan

hastalara baktığımızda prostat gruplarına göre prostat kanseri saptama oranı; nodül olmayan hastalarda; 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı %48,8 iken; 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %77,5; 3.Grupta (100 ng/ml ve üzeri) %97,4 saptandı. Nodül olmayan hastalarda; gruplar arasında prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,0001<$) yüksek saptandı.(Tablo 11). Nodül olan hastalarda; 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) prostat kanseri saptama oranı %88,2 iken; 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) %100; 3.Grupta (100 ng/ml ve üzeri) %100 saptandı. Nodül olan hastalarda; gruplar arasında prostat kanseri saptama oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,28>$) farklılık saptanmadı. PSA Gruplarının kendi içerisinde rektal tuşe de nodül olan ve olmayan hastalar arasında prostat kanseri saptama oranına baktığımızda; 1. Grupta (20-49,99 ng/ml) rektal tuşe de nodül olmayan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 48,8 iken rektal tuşe de nodül olanlarda bu oranın %88,2 olduğu görüldü. PSA değeri 20-49,99 ng/ml arasında ki hastalarda rektal tuşe de nodul varlığı prostat kanseri saptama oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003<$) yüksek saptandı. 2. Grupta (50-99,99 ng/ml) rektal tuşe de nodül olmayan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 77,5 iken rektal tuşe de nodül olanlarda bu oranın %100 olduğu görüldü. PSA değeri 50-99,99 ng/ml arasında ki hastalarda rektal tuşe de nodul varlığı prostat kanseri saptama oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,201>$) farklılık saptanmadı. 3. Grupta (100 ng/ml ve üzeri) rektal tuşe de nodül olmayan hastalarda prostat kanseri saptama oranı % 97.4 iken rektal tuşe de nodül olanlarda bu oranın %100 olduğu görüldü. PSA değeri 100 ng/ml ve üzerindeki hastalarda rektal tuşe de nodul varlığı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,750>$) saptanmadı. Burada önemli bir sonuç olarak PSA değeri 20-49,99 ng/ml aralığında olan hasta grubunda % 51,2 oranında benign prostat hiperplazisi saptandı.

PSA gruplarına göre biyopsi odaklarının kor yüzdelere baktığımızda; ilk olarak 1.Grubu (20-49,99 ng/ml) değerlendirdiğimizde sağ orta lateral korlardan alınan biyopsilerin ortalaması %24,46 ile en yüksek, sağ apex farlateral korlardan alınan biyopsilerin ortalaması %16,63 ile en düşük saptandı. 2.Grubu (50-99,99 ng/ml) değerlendirdiğimizde sağ orta farlateral korlardan alınan biyopsilerinin ortalaması %43,72 ile en yüksek, sağ orta farlateral korlardan alınan biyopsilerin ortalaması %32,23 ile en düşük saptandı. 3.Gruba (100 ng/ml ve üzeri) baktığımızda

sağ base lateral korlardan alınan biyopsilerin ortalaması %76,25 ile en yüksek, sağ orta lateral korlardan alınan biyopsilerin ortalaması %60,96 ile en düşük saptandı. Tüm gruplara baktığımızda 3.Grupta ki (100 ng/ml ve üzeri) sağ base lateral korlardan alınan biyopsilerin ortalaması % 76,25 ile en yüksek, 1.Grupta (PSA 20-49,99 ng/ml) sağ apex farlateral'den alınan biyopsilerin ortalaması %16,63 ile en düşük olduğu görüldü.(Tablo 13)

Bizim çalışmamızda 200 hastadan her bir hastadan alınan 12 kor biyopsinin birbirlerine göre üstünlüğünü(ön plana çıkan kor/korlar) ortaya koymak için destek vektör makineleri (DVM) yöntemi kullanılmıştır. DVM istatistiksel öğrenme teorisine dayanan yeni ve doğrusal olmayan, karmaşık yapıya sahip verileri sınıflandıran bir yöntemdir. DVM' nin temelini, verilerin bir düzlem veya hiper düzlem ile ayrılarak sınıflandırılması işlemi oluşturmakta ve DVM bu işlemi, iki sınıf arasındaki marjini maksimum yaparak gerçekleştirmektedir. Verileri sınıflandırmak veya tahmin yapmak amacıyla kullanılan, eğitici (supervised) bir yöntemdir. Verilerin doğrusal olarak ayrılamadığı durumlarda DVM'de doğrusal olmayan sınıflandırıcılar kullanmak gerekir. Bizim çalışmamızda doğrusal olmayan DVM yöntemi kullanıldı. Verilerin sınıflandırma özelliklerini çıkarmak için, doğrusal olmayan haritalama yaparak verilerin orijinal girdi uzayından daha yüksek boyuta sahip belirleyici nitelik uzayına taşır. DVM daha sonra, belirleyici nitelik uzayında maksimum marjini bulmak için doğrusal sınıflandırma kuralını öğrenir. Sınıflandırma kuralı, belirleyici nitelik uzayında doğrusal olması gerçeğine karşın, orijinal girdi uzayına izdüşüm yapıldığında doğrusal değildir (63). Doğrusal olmayan DVM, verilerin taşındığı bu yeni boyutta doğrusal DVM gibi çalışarak verileri ayıracak optimum hiperdüzlemi arar.

Destek Vektör Makinelerine göre yapılan model uygulama çalışmalarında PSA 20 ng/ml ve üzerindeki 200 hasta; PSA 50 ng/ml ve üzerindeki 99 hasta ve PSA 100 ng/ml ve üzerindeki 52 hastanın alınan 12 kor biyopsi sonuçları incelendi. Alınan korların birbirleriyle karşılaştırılmasında bir korun diğer bir kordan anlamlı bir farklılığın olmamasından dolayı (ön plana çıkan bir kor olmadığından dolayı); çalışmamızda 12 kor biyopsi yerine daha az kor biyopsi alınarak PSA Grupları arasındaki sensitivite değerlerini karşılaştırdık. Toplam da 16 adet Senaryo(Hipotez) oluşturduk. S1,S2,S3,S4,S5 ve S6 Senaryoların da 2 adet kor; S7,S8,S9,S10,S11 ve

S12 Senaryolarında 4 adet kor; S13,S14,S15 ve S16 Senaryolarında 6 adet kor alınması hipotezlerini kurduk. Bu kurulan senaryoların sensitivite değerlerini hesaplayarak PSA Grupları arasında karşılaştırdık. PSA 100 ng/ml ve üzerindeki grupta tüm senaryoların (iki, dört veya altı kor alındığında) %95 üzerinde sensitivite değerine sahip olduğu görüldü. PSA 50-99,99 ng/ml aralığındaki grupta S8,S10,S13 ve S14 (dört ve altı kor alındığında) senaryolarında; PSA 20-49,99 ng/ml aralığındaki grupta sadece S14 (altı kor) senaryosunda %95 üzerinde sensitivite değerine sahip olduğu görüldü (Tablo 14)(şekil 10)

3.Grupta (100 ng/ml ve üzeri) 2,4 ve 6 kor alındığında %95 üzeri sensitivite değerine sahip olduğu görüldü. 2.Grupta (50-99,99 ng/ml) sağ apex farlateral, sol apex farlateral, sağ orta farlateral, sol orta farlateral (4 kor); sağ apex lateral, sol apex lateral, sağ base lateral, sol base lateral (4 kor) alındığında %95 üzeri sensitivite değerine sahip olduğu izlendi. 1.Grupta (20-49,99 ng/ml) sağ apex lateral, sağ orta lateral, sağ base lateral, sol apex lateral, sol orta lateral ve sol base lateral (6 kor) alındığında %95 üzeri sensitivite değerine sahip olduğu görüldü.

SONUÇLAR

PSA değeri 20 ng/ml ve üzerindeki 200 hasta 3 gruba ayrıldı. (1.Grup 20-49,99; 2.Grup 50-99,99; 3.Grup 100ng/ml ve üzeri).Bu 3 grup arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada PSA değeri arttıkça; prostat kanseri saptama oranı; gleason skoru; perinöral invazyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Prostat hacmi 1.Grup ve 2.Grupta 50 cc altında olanlarda; 50 cc üzerinde olan hastalara göre prostat kanseri saptama oranı daha yüksek saptandı. Bu iki grupta prostat hacmi arttıkça kanser yakalama oranı azalmaktadır. 3.Grupta istatistiksel olarak prostat hacmi anlamlı bulunmadı. Rektal muayenede nodül olmayan hastalarda 1.Grupta %51,2 oranında BPH saptandı. Nodül varlığında gruplar karşılaştırıldığında PSA değeri yükseldikçe prostat kanseri saptama oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Destek Vektör Makinelere göre yapılan model uygulama çalışmalarında 12 kor biyopsi sonuçları incelendiğinde alınan korların birbirleriyle karşılaştırılmasında bir korun diğer bir kordan anlamlı bir farklılığın olmamasından dolayı (ön plana çıkan bir kor olmadığından dolayı); çalışmamızda 12 kor biyopsi yerine daha az kor biyopsi alınarak oluşturulan senaryolara göre sensitivite değerlerini karşılaştırdık. Çalışma sonucunda PSA değeri 100 ng/ml ve üzerindeki grupta en az 2 kor biyopsi; PSA değeri 50-99,99 ng/ml olan grupta en az 4 kor biyopsi; PSA 20-49,99 ng/ml olan grupta en az 6 kor alınması halinde 12 kor biyopsi ile karşılaştırıldığında %95'in üzerinde duyarlılık ile prostat kanseri tanısı konulabildiği görüldü. Sonuç olarak; günümüz literatür verileri genellikle PSA değeri 20'in altında olan hastalara odaklanmıştır ve bu değer üzerindeki hastalarla ilgili epidemiyolojik veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada PSA değeri 20 ng/mL'nin üzerindeki hastalarda da PSA gruplarına göre farklı oranlarda BPH ve prostat kanseri saptandığı, yüzde değerleri ile birlikte gösterilmiştir. Bu verilerin ilk başvuruda hastalara bilgi verme ve hasta onamı aşamalarında faydalı olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca, prostat biyopsisinde amaç hastaya en az rahatsızlık verilip, en az morbidite yaratarak, prostat kanserinin tanısını optimal şartlarda koymaktır. Bu çalışmada değeri 20 ng/mL olan hastalarda standart 12 kor biyopsi yerine daha az sayıda odaktan alınan biyopsiler ile yüksek duyarlılık ile tanı konulabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Boyle p, Dresler c. Preventing the lung cancer epidemic. *ann oncol.* 2005; 16(10):1565-6
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71-96
3. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2012*
4. Dinçel Ç. Üroonkoloji, Prostat kanserinde biyopsi. 1.Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, p45
5. Melia J, Moss S, John L, and contributors in the participating laboratories. Rate of prostate specific antigen testing in general practice in England and Wales in asymptomatic and symptomatic patients: a cross-sectional study. *BrJ Urol* 94;51-56,2004
6. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, Harada K, Saito M. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. *Journal of clinical ultrasound: JCU.* 1974;2(2):91-8
7. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-4; discussion 4-5
8. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Leopar H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-5
9. Eskiçorapçı SY, Baydar DE, Akbal C, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45(4):444-8
10. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 2003;169(1):125-9
11. Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. *Temel Üroloji, Üçüncü baskı Günes Kitapevleri* 2007; 1-19

12. Kirby RS, Christmas TJ, Benign Prostatic Hyperplasia, Ed 2, London Mosby International, 1997
13. Brooks James D: Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Walsh PC RA, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell Üroloji, Sekizinci baskı, Güneş Kitabevi, vol 1, pp 42-79, 2004
14. Tanagho EA, McAninch JW. Smith Genel Üroloji. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999; 392-433
15. Temel Üroloji , 2012, Güneş Kitabevi, Prof. Dr. Kadri ANAFARTA, Prof. Dr. Nihat ARIKAN, Prof. Dr. Yaşar BEDÜK
16. Brooks James D: Alt üriner sistem ve erkek genital sistem anatomisi. Walsh PC RA, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell Üroloji, Sekizinci baskı, Güneş Kitabevi, vol 1, pp 42-79, 2004
17. Anafarta K BY, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji, Üçüncü baskı Güneş Kitapevleri 2007; 1-19
18. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968;49:347-57
19. Partin AW: Prostat ve veziküla seminalisin moleküler biyolojisi evfWP, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ: Campbell Üroloji Ed. 8, Vol 2, pp 1237-1284, Güneş kitabevi, Ankara, 2005
20. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. The Journal of urology. 2008;179(5):1762-7; discussion 7
21. Postgraduate Medical Education Course, Paloalto California, January, 1985
22. Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Second edition p-P, W.B. Saunders Co, 1998
23. Baydınç C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı; Temel Üroloji. Güneş kitabevi Ltd Şti, Ankara, 1998
24. Coffey D. The Molecular Biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (Eds): Campbell's Urology Ed 6, Philadelphia, W B Saunders Co, 1992; Vol 1, pp 221-226

25. Prins GS, Birch L, Greene GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology* 1991;129:3187-99
26. Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57: 466-70
27. Montie JE, Meyers SE: Defining the ideal marker for prostate cancer. *Urol Clin. North Am* 1997;24:247-252
28. Presti JC, Jr. Hovey R, Bhargava V, Carroll PR, Shinohara K. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate: ethnic variations. *The Journal of urology.* 1997;157(3):907-11; discussion 11-2
29. Gites RE: Carcinoma of the prostate. *N Eng J Med* 324:236-245,1991
30. Montironi R, Mazzucchelli R, Santinelli M, Beltran AL, Bostwick DG: Incidentally detected prostate cancer in cystoprostatectomies; pathological and morphometric comparison with clinically detected cancer in totally embedded specimens. *Hum Pathol* 36(6):646-54,2005
31. Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. *Prostate* 1993;22: 183-97
32. Montironi R, Scarpelli M, Lopez Beltran A. Carcinoma of the prostate; inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. *Virchows Arch.* 444(6):503-8,2004
33. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 101:2371-490,2004
34. Epstein JI. Update on the Gleason grading system. *Ann Pathol.* 2011 Nov;31(5 Suppl):S:20-6. Epub 2011
35. Sobin LH, Wittekind C. (Eds) *TNM Classification of Malignant Tumors.* 6th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 184-187, 2002
36. Mistry K, Cable G, Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003 Mar-Apr;16(2):95-101

37. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Jr., et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52; discussion 52-4
38. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T: Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII *Nihon Hoigaku Zasshi*. 1971 Jul;25(4):322-4
39. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979 Sep;17(2):159-63
40. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*. 1980 Jul;40(7):2428-32
41. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 1536-9
42. Angelova K, Fremont V, Jain R, et al. Human alpha-subunit analogs act as partial agonists to the thyroid-stimulating hormone receptor: differential effects of free and yoked subunits. *Endocrine* 2004;24: 25-31
43. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, et al. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002;59: 2-8
44. Bircan MK: Prostat Kanserinde Tümör Belirleyicileri; Balbay MD (ED), *Prostat* 225-234,2008
45. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et ol: Prostate-spesific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-spesific antigen velocity. *Urology*, 45: 591-596; 1995
46. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *The Journal of urology*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5
47. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. *Urologia internationalis*. 1997;59(4):239-42
48. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol

- improves the detection of prostate cancer. *European urology*. 2004;45(4):444-8; discussion 8-9
49. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of urology*. 2006;175(5):1605-12
 50. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-4; discussion 4-5
 51. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12: 897-906
 52. Stamey TA. Making 1995;45: 2-12. the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*
 53. Scattoni V, Roscigno M, Raber M et al. Role of ultrasonography- guided prostatic biopsy of hypoechoic areas associated with systematic biopsies in patients with normal and high PSA levels. *Arch Ital Urol Androl*. 2002;74: 273-275
 54. Gerstenbluth RE, Seftel AD, Hampel N et al. The accuracy of the increased prostate specific antigen levels (greater than or equal to 20 ng/ml) in predicting prostate cancer: is biopsy always required *J Urol* 2002;168:1990-1993
 55. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores *J Urol* 2002;167:2440-2
 56. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, Berger AP, Frauscher F, Bartsch G, Horninger W: Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology* 2005, 66(5):1029-1033
 57. Epstein JI. The role of perineural invasion and other biopsy characteristics as prognostic markers for localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1998;16: 124-8
 58. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995;46: 831-6

59. Yu W, Pattar A, He Q, Shan GZ, Jin J. Impact of prostate volume on the diagnostic value of prostate cancer with different biopsy strategies. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2010;42: 400-3
60. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997;49: 55-9
61. Gosselaar C RM, Roemeling S, Schröder FH. The Role of the Digital Rectal Examination in Subsequent Screening Visits in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* Apr 8. 2008
62. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Result of a multicenter clinical trial of 6,600 men. *J Urol* 151: 1283-1290, 1994
63. Joachims T. *Learning to Classify Text Using Support Vektor Machines: Methods, Theory and Algorithms.* London 2002