

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. İrfan Hüseyin ATAKAN

**MALİGN VE BENİGN PROSTAT
HASTALIKLARINDA SERUM TOTAL VE SERBEST
PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN, SERBEST/TOTAL
PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ORANI, PROSTAT
SPESİFİK ANTİJEN DENSİTESİNİN ÖZGÜLLÜK VE
DUYARLILIĞININ ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Arif Onur GÖZÜMOĞULLARI

EDİRNE-2009

TEŞEKKÜR

Mesleki görgü, bilgi ve becerilerimi kazanmamda büyük katkıları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Osman İnci, Prof. Dr. İrfan Hüseyin Atakan, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kaplan, Yrd. Doç. Dr. Tevfik Aktoz başta olmak üzere bütün çalışma arkadaşlarıma ve her aşamada yanımda ve bana destek olan eşime sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
ANATOMİ	3
PROSTAT TÜMÖRLERİNDE SINIFLANDIRMA	5
EPİDEMİYOLOJİ.....	6
ETYOLOJİ VE MOLEKÜLER GENETİK	8
PATOLOJİ	10
EVRELEME	14
TANI	16
TEDAVİ.....	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	49
ÖZET.....	51
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	54
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

- AH;** Adenomatöz hiperplazi
AJCC: American Joint Committee on Cancer
AR: Androjen Reseptörü
BPH: Benign Prostat Hipertrofisi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAPB: 1p36 Lokusu
CYP17: Sitokrom P450C17 α
CYP3A4: Sitokrom P450 3A4
DHT: Dihidrotestosteron
FSH: Folikül Stimulan Hormon
GST Pi: Glutasyon-S-Transferaz Pi
HGPİN; High Grade Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
HRPK: Hormon-Refrakter Prostat Kanseri
HSD3B2: Tip 2 3- β hidroksisteroid Dehidrogenaz
IGF-I: Insulin-Like Growth Factor I
İVP: İntra Venöz Pyelografi
KP: Kronik Prostatit
LH: Lüteinizan Hormon
LHRH: Lüteinizan Hormon Releasing Hormon
LVI: Lenfo Vasküler İnvazyon
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NKD: Negatif Kestirim Değeri
PCAP: 1q42.2-43 Lokusu

PİN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PKD: Pozitif Kestirim Değeri

PNI: Peri Nöral İnvazyon

PRİ: Prostat Rektal İnceleme

PSA: Prostat Spesifik Antijen

ROC: Receiver Operating Curve

RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi

RT: Rektal Tuęe

SRD5A2: 5 α -Redüktaz Tip 2 Gen

s/t PSA: Serbest Prostat Spesifik Antijen/Total Prostat Spesifik Antijen

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

UICC: Union Internationale Contre le Cancer/International Union Against Cancer

XRT: Eksternal Beam Radyoterapi

VACURG: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group

VDR: Vitamin D Reseptörü

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, dünyadaki kanserler arasında dördüncü sırayı (1), Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde cilt kanserlerinden sonra ikinci sırayı, Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na bildirilen vakalar çerçevesinde yapılan değerlendirmede 6. sırayı (2) ve kliniğimizin kayıtlarına göre ise ürolojik kanserler içinde ikinci sırayı almaktadır (3). Prostat kanserlerinde güncel tanı stratejileri, rektal tuşe (RT), serum prostat spesifik antijen (PSA), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve TRUS eşliğinde biyopsi kombinasyonunun etkin kullanımını içerir (4). Ayrıca diğer bazı tümör belirleyicilerinden de tümör tanı, izlem, prognoz ve sağ kalım açısından yararlanılabilir. Ancak prostat kanserinde PSA'nin 1979'dan beri özgün bir yanı vardır. Prostat kanseri tanısında, prognoz ve izleminde tümör belirteci olarak PSA, bu beklentileri önemli ölçüde karşılayan ideale yakın bir tümör belirleyicidir. PSA'nin yoğun kullanımı prostatta sınırlı kanser olgularında belirgin artış sağlarken, ilk tanıda lokal ileri evre veya metastatik kanser olgularında ise bir azalma olmuştur.

Son yıllarda prostat kanseri olasılığında ve taramalarında PSA'nin çeşitli varyasyonları aile öyküsü ve yaş (40 yaş üstü) faktörü de ciddi olarak tartışılmaktadır. Yaşa bağlı PSA normal değerleri (PSA referans aralığı), PSA izleminde yıllık artışı (velositesi), PSA dansitesi (PSA'nın prostat volümüne oranı), serbest PSA'nın total PSA'ya oranı ve kompleks PSA değeri de erkeklerde prostat izleminde temel parametreler arasında yer almaktadır. Ayrıca prostat karsinomu tanısı konulan olgularda PSA-kanser volüm ilişkisi, PSA tümör evre ilişkisi, PSA-Gleason skoru ilişkisi de tümör prognozu bağlamında bir temele oturtulmak istenmektedir.

Prostat spesifik antijen 2.6-4 ng/ml olan olgulara dahi biyopsi yapılması önerilmektedir. PSA-volüm ilişkisi ciddi yanılığ içerebilir, zira volüm ölçümlerinde %25

oranında hata payı kabul edilmektedir. PSA velositesi daha net fikir verebilir. Özellikle PSA velositesi 2 ve üzeri malignite açısından çok risklidir. PSA velositesi karsinom riski kadar karsinom agrevisitesi hakkında da fikir vermektedir (5). Catalona (6), 40 yaşın üzerinde, PSA 0.6 ng/ml üzeri, PSA velositesi 0.75 ve üzeri olan olgulara biyopsi önermektedir.

Prostat spesifik antijen kullanılarak prostat kanseri yakalama oranı arttırılabilir mi? Risk tanımlamada PSA'nin yeri nedir? Tümör tanı ve izleminde bu düzeyde güncel ve neredeyse bağımlı olunan PSA istenilen ve beklenen doğrulukta mı? Olgularda kanser olmaksızın da belirtilen normal değerlerin üzerinde PSA ve diğer parametreler olabilir mi? Prostat biyopsisi endikasyonu için PSA tek başına yeterli mi, yalancı yüksek PSA (tümör olmaksızın) oranı nedir, tümör dışında hangi durumlarda yükselir ve neler yapılmalı, yapılabilir gibi birçok soru da güncelliğini korumaktadır. Her yüksek PSA'da biyopsi yapılmalı mı ve yapılan biyopside karsinom olmayan histopatolojik sonuçların yorumlanması çalışmaları da sürmektedir (6).

Biz de bu çalışmamızda, PSA yüksekliği saptanan ve biyopsi endikasyonu konulup biyopsi yapılan olgularda PSA, PSA dansitesi, serbest PSA/total PSA (s/t PSA) oranı ve histopatolojik biyopsi sonuçlarını değerlendirerek malign ve benign prostat hastalığı saptanan olguların serum total ve serbest PSA, s/t PSA oranı, PSA dansitesinin özgüllük ve duyarlılıklarını değerlendireceğiz.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Prostat küçük pelviste simfizis pubis ve arkus pubisin arkasında diafragma urogenitalenin üzerinde mesanenin altında ve *ampulla rectinin* üzerinde bulunur (7). Prostatın normal ağırlığı yaklaşık 20 gr'dır ve uzunluğu 2.5 cm olan prostatik üretrayı içerir (4). Erişkinde prostat fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tubuloalveolar gland içeren sekretuar bir organdır. Bu glandlar 16-32 adet kanal ile verumontanumun 2 yanından prostatik üretraya açılır (2). Prostat, posterior, anterior ve iki inferolateral olmak üzere dört yüzeye sahiptir. Posterior yüzeyi transvers olarak yassılaşmış ve önünde uzandığı rektum ampullasından kendi kapsülü ve Denonvillers fasyası ile ayrılmıştır. Posterior yüzeyin üst sınırı ise vezikoprostatik bileşkedir. Anterior yüzeyi rölatif olarak dar ve konvektir. Apekten tabana dek uzanır. Aradaki zengin ven pleksusu ve gevşek yağ dokusu nedeniyle *symphysis pubisin* yaklaşık iki cm gerisindedir. Apekte puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe tutunur. Inferolateral yüzler levator ani kasının anterior parçası ile ilişkilidir (2).

Zonal Anatomi

Lowsley tarafından ilk yapılan anatomik sınıflandırmada prostat, anterior, posterior, median, sağ lateral ve sol lateral olmak üzere 5 loba ayrılmaktaydı. Erişkin prostatı üzerindeki ayrıntılı anatomik ve histolojik çalışmalardan sonra Mc-Neal 1968'de glandüler elemanları santral zon, periferik zon ve transizyonel zon olmak üzere üç, nonglandüler

yapıları ise anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki zona ayırmıştır (2,4).

Anterior fibromusküler stroma: Stroma tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve musküler dokudan oluşur. Glandüler yapılar içermez. Detrüsör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar.

Preprostatik sfinkter: Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler elemanlar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir (2).

Santral zon: Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Birbirlerine bitişik oldukları için santral alan ile transizyonel alan arasındaki ayrımı yapmak zordur (2).

Transizyonel zon: Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elamanlardan oluşmuştur. Tüm prostatın %5' inden azını oluşturmalarına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Benign prostat hiperplazinin köken aldığı alan olarak tanımlanmıştır (2).

Periferik zon: Glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür. Prostat kansinomunun sıklıkla periferik alandan geliştiği bilinmektedir (2).

Arterleri

Prostatın arterial kan akımı inferior vesikal arter tarafından sağlanır. Inferior vesikal arter, seminal veziküle, mesane tabanına ve prostata küçük dallar verdikten sonra, üretral ve kapsüler grup adını alan iki büyük prostatik damar grubu halini alarak sonlanır. Üretral damarlar vesikoprostatik birleşim yerinin posterolateralinden prostata girerler ve mesane boynu ile prostatın periüretral kısmını beslerler. Kapsüler dallar ise lateral pelvik fasya içinde prostatın posterolateralinde pelvik duvar içinde seyrederek, ventral ve dorsal olarak seyreden küçük dallar vererek prostatın dış kısmının beslenmesini sağlarlar (8).

Venleri

Prostatın venleri Santorini pleksusuna drene olurlar. Derin dorsal ven, penisi Buck fasyasının altında her iki *corpus cavernosum* arasında terk eder ve ürogenital

diafragmayı delerek üç büyük dala ayrılır; superfisial dal, sağ ve sol lateral venöz pleksuslar (8).

Lenfatik Drenaj

Prostatın primer lenfatik akımı obturator lenf düğümlerine olduğu kadar internal ve eksternal iliak gruplara doğru ve presakrala doğru da olur (2).

İnnervasyon

Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat otonomik sinir sisteminin her ikisinden de zengin sinir dağılımına sahiptir. Sempatikler tümüyle sekreuardır. Fakat bazıları preprostatik sfinkteri de innerve ederler. Parasempatikler ise prostatın müsküler stromasına dağılırlar ve direkt olarak mesane kasları ile devam ederler. Bu sayede prostatik üretra için esas üriner sfinkterik fonksiyonu sağlarlar (2).

PROSTAT TÜMÖRLERİNDE SINIFLANDIRMA

Prostat tümörlerinde sınıflandırma Mostafî ve arkadaşlarınca hücre tipini ve maligniteyi esas alarak yapılmıştır (5).

Epitelyal Tümörler

Epitelyal tümörler benign ve malign olmak üzere 2 grupta incelenir.

A. Benign: Bu grupta papiller adenom yer alır.

B. Malign: Bu grupta aşağıdaki tümörler yer alır.

Asiner adenokarsinom (Prostat adenokarsinomu)

Transizyonel hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

Periüretal duktal karsinom

Papiller duktal karsinom

Endometrial karsinom

İndiferansiye karsinom

Musinöz adenokarsinom

Papiller kistadenokarsinom

Adenomatoid kistik adenokarsinom

Epitelyal Olmayan Tümörler

Epitelyal olmayan tümörler benign ve malign olmak üzere 2 grupta incelenir.

A. Benign: Bu grupta leiomyom ve fibrom yeralır.

B. Malign: Bu grupta aşağıdaki tümörler yeralır.

Rabdomyosarkom

Leiomyosarkom

Fibrosarkom

Malign fibröz histiyositom

Karışık Tümörler

Karsinoid

Karsinosarkom

Malign melanom

Nevus

Metastatik Tümörler

Rektum, mesane, prostatik üretra, vezikula seminalis ve periuretral gland tümörleri infiltrasyonu (3).

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidans

Dünyada erkeklerde görülen kanserler içinde dördüncü sırayı almaktadır (2,9). Dünyada bütün kanserlerin %32'sini teşkil etmektedir (2). ABD'de ise cilt kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (2,10). İskandinav ülkelerinde prostat kanseri insidansı güney Avrupa ülkelerine göre daha yüksektir. Asya ülkeleri, özellikle Japonya ve Çin dünyada en düşük prostat kanseri insidansına sahiptir (9). Japonya prostat kanserinden dolayı ölümler içersinde yedinci sırayı almaktadır (2). Ülkemizde ise gerçek bir istatistik yoktur. Ancak Sağlık Bakanlığı'nın bildirilen vakalar çerçevesinde yaptığı değerlendirmelerde prostat kanseri 6.-7. sıralarda yer almaktadır (2).

Yaş

Prostat kanseri sıklıkla ileri yaş hastalığıdır. ABD’de yeni prostat kanseri tanısı konulan erkeklerin %75’i 65 yaşından daha yaşlıdır. Ancak, 50-59 yaş arasında olan erkeklerin prostat kanseri tanısı alması 1970’li yıllardan sonra belirgin bir şekilde artmıştır. Yeni tarama testlerinin ortaya çıkmasıyla klinik olarak erken teşhis edilen vakaların sayısında artış olmuştur. Dolayısı ile hastalık daha erken yaşlarda teşhis edilmektedir. Bu yüzden hastalık orta yaş hastalığı haline gelmiştir (9,11).

Evre

Prostat kanserinin insidansında belirgin değişmeye ek olarak, prostat kanserinin tanı esnasındaki evresinde de değişiklik olmuştur. PSA testinin kullanıma girmesinden sonra lokal-bölgesel hastalığın insidansında artış olurken, metastatik hastalığın insidansı azalmıştır. Bu değişikliklere bağlı olarak radikal prostatektomi ile tedavi edilen, klinik olarak lokalize prostatektomi ile tedavi edilen, klinik olarak lokalize prostat kanseri erkeklerin sayısında artış olmuştur (9).

Mortalite

ABD’ de 1990’lı yıllarda her yıl 40 bin kişi prostat kanserinden dolayı ölmekte iken bu oranın 1999’da 37400’e, 2000 yılında ise 31400’e düşeceği bekleniyordu ki bu yaklaşık %25’lik bir azalmayı gösterir. ABD’de kanser mortalitesindeki bu azalmaya rağmen Avrupa’nın bazı bölgelerinde azalmamıştır. Güneydoğu Hollanda’daki mortalite 1994’ten bu yana artmaya devam etmiş ve 33/100.000 seviyesine ulaşmıştır. İsveç’in güneydoğu bölgesinde prostat kanseri mortalitesinde 1987-1995 yılları arasında hiçbir azalma eğilimi olmadan 28-33/100.000 oranında kalmıştır (9).

Risk Faktörleri

Prostat kanserinin inisiyasyonu ve progresyonu ile ilgili spesifik bir sebep henüz bilinmemesine rağmen hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar vardır.

Hereditör prostat kanseri: Yapılan vaka kontrollü çalışmalar, prostat kanserinin bir ailede birden fazla kişide görülmesi nedeniyle bazı prostat kanserlerinin kalıtsal olabileceğini göstermiştir (9).

Androjen: Prostat kanserinin inisiasyonu ve progresyonu androjenler tarafından etkilenir. Prostat tümörleri androjenlere karşı aşırı duyarlıdır ve medikal veya cerrahi kastrasyondan sonra gerilerler (9).

Genetik polimorfizmler: Prostat kanserlerinin sadece yaklaşık %10'unun nadir, yüksek penetrasyon gösteren genler vasıtasıyla kalıtıldığı düşünülse de, prostat kanserinin gelişimine multipl, daha sık rastlanan, düşük penetrasyon gösteren genlerin de katkıda bulunması daha olasıdır. Bu genlerden bazıları; 5 α - Reduktaz Tip 2 Gen (SRD5A2), 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz Tip 2 (HSD3B2) geni, sitokrom P450C17 α (CYP17) geni, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) geni, androjen reseptör (AR) geni, Vitamin D reseptörü (VDR) genidir (9).

İnsulin-like growth faktor I: IGF-1'in normal ve transforme prostat epitelyum hücrelerinde hem mitotik hem de antiapoptotik etkisi vardır (9).

Beslenme: Çevresel faktörlerin prostat kanserinde rol oynayabileceğine dair ikna edici kanıtlar mevcuttur. Yüksek yağ tüketimi ve yüksek kalsiyum tüketimiyle artmış prostat kanseri arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda domatesin içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan likopen ve vitamin E (α -tokoferol) alımı, ayrıca selenyumun kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunması ile prostat kanseri riskinin azaldığı bildirilmiştir (9).

Seksüel aktive, sigara kullanımı, boy, kilo ve alkol tüketimi: Prostat kanseri riski modülasyonu için birtakım genetik (boy ve kilo) ve çevresel (seksüel aktive, sigara kullanımı ve alkol tüketimi) teoriler ortaya atılmıştır. Genel olarak bu faktörler ile prostat kanseri riski arasında tutarlı bir ilişki olduğuna dair bir yayın yoktur (9).

ETYOLOJİ VE MOLEKÜLER GENETİK

Prostat kanserinin kesin etyolojisi hala bilinmiyor olsada prostat kanserinin inisiasyonundan ve progresyonundan sorumlu moleküler olaylar ile ilgili çok büyük gelişmeler olmuştur.

Prostat kanseri solid tümörler içinde histolojik ya da latent form ve klinik olarak saptanmış form olmak üzere iki formu bulunan tek tümördür. Histolojik ya da latent form 50 yaşın üzerinde olan erkeklerin yaklaşık %30'unda ve 80 yaş üzerindeki olan erkeklerin %60-70'inde tespit edilmiştir (9).

Prostat Kanseri İnisiasyonu

Kalıtımsal prostat kanseri: Prostat kanserlerinin tahminen %10' unun kalıtımsal olduğuna inanılır.

1. Kalıtımsal prostat kanseri 1: İsveç ve ABD'de prostat kanseri için yüksek risk taşıyan 91 ailenin yapılan bağıllık analizleri, 1 nolu kromozomun uzun kolunda majör hassas bir lokus (1q24-25) bulunmasını sağlamıştır. Bu lokusta bir anormalliği olan bireylerin daha erken yaşlarda prostat kanseri geliştirme eğilimi vardır.

2. PCAP ve CAPB: Yüksek prostat kanseri insidansı olan 47 Fransız ve Alman ailede 1998 yılında yapılan bir çalışmada, ailenin %50'sinin kromozom 1q42.2-43 (PCAP) ile bağlantısı olduğu saptanmıştır. Yine Seattle grubunun yaptığı başka bir çalışmada ise nadir bir hassas lokus olan 1p36 (CAPB) lokusu keşfedilmiştir.

3. Kalıtımsal prostat kanseri X: Populasyon çalışmaları, bazı ailelerde prostat kanseri kalıtımının X'e bağlı türünün olabileceği göstermiştir.

Sporadik prostat kanseri: Prostat kanserlerinin %90'dan fazlasının sporadik olarak oluştuğuna inanılır.

1. Kromozom 8p'deki heterozigositenin kaybı: Sporadik prostat kanserlerinin analizi sonucunda, sıklıkla kromozom 8p'nin üzerinde lokalize olmuş birkaç tane potansiyel tümör supresör alan saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda primer prostat kanseri olan erkeklerde kromozom 8p bölgesinde delesyonlar saptanmıştır.

2. Nkx3.1: yapılan araştırmalarda Nkx3.1 geni olmayan sıçanlarda prostat duktal morfogenezinde ve sekretuar protein yapımında bariz defektler ortaya çıkmıştır. Daha da şaşırtıcı olarak yaşlı ve Nkx3.1 geni olmayan sıçanlarda displastik değişiklikler ve hatta kanser oluşmuştur (9).

Prostat Kanseri Progresyonu

Pten/Akt: Kromozom 10q'da bulunan Pten ve Akt genlerinde ki heterozigosite kaybı prostat kanserinde sıklıkla gözlenen bir genetik değişikliktir.

P27: P27 kromozom 12p12'de lokalize olmuş muhtemel tümör supresör genidir. Yapılan çalışmalarda metastatik prostat kanseri olan hastaların ortalama %50' de

kromozom 12p12'de heterozigot kaybı saptanmıştır.

MYC: Bu onkogen kromozom 8q24 üzerinde bulunur ve prostat kanser progresyonunda rol oynayan genlerden biri gibi görünmektedir.

Androjen respörü: Androjen reseptörü (AR) ve androjen metabolitlerinde görülen polimorfizmler, epidemiyolojik olarak prostat kanseri gelişimi ile alakalıdır (9).

PATOLOJİ

Prostattaki kanserlerin %95'ten fazlası adenokarsinomlardır. Diğer %5' in %90' ını transizyonel hücreli karsinomlar oluşturur ve geriye kalan diğer kanserler ise nöroendokrin (küçük hücreli) kanserler ve sarkomlardır (13). Tümör küçük bir odak halinde ise makroskopik olarak görmek olanaksızdır. Genelde tümör prostatın dış kısmından homojen, düzensiz ve sert alanlar olarak belirlenir. Tümör kıvam olarak memenin skirö karsinomuna benzer. Rengi gri, gri-beyaz ya da beyaz-sarı olabilir (3). Bu bölümde konumuzla ilgili olarak prostat kanserinin prekürsörü olan (PİN) ve adenokarsinomdan bahsedilecektir.

Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

Prostatik intraepitelyal neoplazi, invazif prostat kanserinin prekürsürüdür. İnvazif prostat kanserinin ayırıcı kritik özelliği glandüler yapıdaki bazal hücre tabakasının olmamasıdır. Oysa PİN'deki sitolojik özellikler prostat kanserindekiyle aynı olmasına rağmen bazal hücre tabakası mevcuttur. PİN yüksek grade ve düşük grade olmak üzere iki kategoriye ayrılır (2). PİN, demetler halinde, mikropapiller, kribriform ve düz olmak üzere 4 yapısal tip arzeder. %97'si demetler halindedir. Bazen adenokanserin duktal yayılımından ayırmak güç olabilir. Keratin boyası ile bazal tabaka incelenmelidir (2). PİN'i yüksek grade veya düşük grade olarak sınıflandırmak önemlidir, çünkü prostat iğne biyopsilerinde tespit edilen yüksek grade PİN, invazif prostat kanserlerinin yaklaşık %80'de tespit edilmesine rağmen, düşük grade PİN invazif prostat kanserlerinin %20'de tespit edilir. Bu nedenle prostat iğne biyopsisinde sadece yüksek grade PİN saptanan bir hastada biyopsinin tekrar edilmesi atlanmış invazif prostat kanseri olasılığını ekarte etmek için kritik bir öneme sahiptir (2). Yüksek grade'li PİN tespit edilen hastaların, bir yıl sonra yapılan ikinci biyopsilerinde %35-70'e varan oranda kanser görülmektedir (12).

Prostatik intraepitelyal neoplazi, yaşla artmakla beraber 20-30 yaşlarında dahi %10-20 oranında rastlanır. Gençlerde görülen, daha çok düşük grade'li PİN'lerdir. 50 yaşın üzerinde prostat kanseri olanların %82'de, olmayanların %43'de yüksek grade'li PİN görülür. Kanser hacmi ne kadar fazla ise, PİN hacmi de o kadar fazladır (13). PİN'de, prostat kanseri gibi multisentrik olup, yine en çok prostat kanserlerinin de sıklıkla olduğu bölge olan (%60-70) periferik zonda görülür. Transizyonel zonda ise prostat kanserlerinin %10-20'si görülürken, bu zonda yaklaşık %8 oranında PİN görülür (13,14).

Adenokarsinom

Lokalizasyonu ve boyutları: Adenokarsinomların %60-70'i periferik zonda, %10-20'si transizyonel zonda, %5-10'u santral zonda görülür (12). Prostat adenokarsinomlarının %85'ten fazlası multifokaldir (9).

Genelde prostat kanserinin büyüklüğü ile yayılımı arasında bir ilişki vardır. Tümör büyüklüğü ile grade arasında da bir ilişki mevcuttur (9). Prostat adenokarsinomunun prostat dışına lokal yayılımı, seminal veziküle invazyonu ve uzak metastazları, tümör volümü ve kötü diferansiasyon arttıkça artar. Küçük ve iyi diferansiye tümörler genelde prostata sınırlı iken, büyük veya kötü diferansiye tümörler daha sıklıkla lokal olarak yayılır veya lenf nodları ya da kemiklere metastaz yaparlar (2). 0.5 cm²'den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılıma sık rastlanmaz, 4 cm²'den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı ya da seminal vezikül invazyonu nadiren görülür (9).

Tümör yayılımı: Periferik yerleşimli adenokarsinomlar perinöral aralık invazyonu vasıtası ile lokal olarak prostat dışına yayılıma eğilimlidirler. Prostat adenokarsinomunun prostat dışına yayılımı çoğu tümörlerin lokalizasyonuna paralel olarak genellikle posterior ve posterolateral bölgeden olur. Tümör prostatın tabanından prostatik kapsülü penetre ederek peri-seminal veziküler yumuşak dokuya ulaşabilir ve buradan da seminal vezikülü tutabilir. Daha nadiren ejakülatuar kanallara direk yayılım ile seminal veziküller tutulabilir ya da prostat tabanından seminal vezikül duvarına direk yayılım ile seminal veziküller tutulabilir (9). Lokal olarak ilerlemiş prostat adenokarsinomu üriner obstrüksiyonla sonuçlanabilecek mesane trigonuna yayılım gösterebilir. Prostat adenokarsinomunun lokal yayılımı ile rektum da tutulabilir ancak bu nadirdir çünkü, Denonviller fasyası güçlü bir bariyer oluşturur (12).

Prostat adenokarsinomunun en sık metastaz yaptığı organlar lenf nodları ve kemiklerdir (9). Lenfatik metastazlar en sık obturator lenf nodu zincirinde görülür. Daha az

sıklıkla *common ilia*k, presakral ve periaortik lenf nodlarına da metastaz yapabilir. Kemik metastazları, lumbal vertebralar en sık olmak üzere sıklıkla aksiyal iskelet sistemine olur. Diğer en sık metastazlar ise sırasıyla proksimal femur, pelvis, torasik vertebralar, kotlar, sternum, kafatası ve humerusa olur. Metastatik prostat adenokarsinomunun tipik kemik lezyonları osteoblastiktir. Uzun kemiklerin tutulumu patolojik fraktürlere neden olur.

Corpus vertebranın epidural aralığa doğru ilerleyen belirgin tümör kitlesi ile tutulumu kord kompresyonu ile sonuçlanabilir (2). Yapılan otopsilerde akciğer metastazlarına da sıkça rastlanır. Ancak klinik olarak akciğer metastazları genellikle asemptomatiktir. Yapılan otopsilerde prostat kanserinin lenf nodları, kemikler ve akciğerlerden sonra en sık metastaz yaptığı organlar, mesane, karaciğer ve adrenal glandlardır. Premortem dönemde testislerde de az olmayan sıklıkta metastazlar görülür (9). Santral sinir sisteminin tutulumu ise genellikle kafatası metastazlarının direk yayılımı ile oluşur (2).

Makroskopik görünüm: Tümörün makroskopik olarak görülebilmesi için en az 5 mm çapa ulaşmış olmalıdır (2). Tümör beyaz veya sarı, oldukça sert, bazen nodül halinde fokaldır, bazen de tüm dokuyu ve vezikula seminalisleri invaze etmiştir. Adenom ile sınırı seçilemez (3).

Mikroskopik görünüm: Mikroskopik olarak bazı kanserlere tanı koymak zordur. Zira, bu hücreler teke tek iyi diferansiyedir ve anaplazi bulguları tam olmayabilir. Anaplazik karsinoma rahatlıkla tanı konur. Hücrelerin büyüklük ve şekli farklıdır, nüve büyük veya küçük olabilir. Bir veya iki nükleollü ve bazen intranüklear vaküoller vardır. Sitoplazma granüler ve vaküollüdür. Yapısal farklılık prostat adenokarsinomunun tanısında önemli kriterdir. Anaplazi belirgin değilse, asiner gruplara dikkat edilir. Asinüsler ışınal dizilimlerini yitirmiş gruplar halinde düzensiz dağılım gösterirler. Adenokarsinomda bazal membran, düzenini, gevşek doku çatısını kaybetmiştir. Malign epitelyum hücreleri tek tek ya da gruplar halinde düz kas grupları arasında ya da onları infiltre etmiştir. Stromal invazyonda asinüsler sırtıta dizilmiş ve arada stroma kalmamıştır. Asinüslerin normal kıvrımları kaybolmuştur. Malign hücreler ince damarların ve lenfatiklerin lümeninde gözlenebilir. Küçük asinilerin lümeninde eozinofilik kristaller bulunabilir. Perinöral, nöral alanlara invazyon gösterir. Stromal invazyon erken başlar. Tümör tanısında hücresel anaplazi şüpheli ise ayrıca histoşimikal ve elektron mikroskopu çalışmaları olanaksız ise bu invazyon esaslı bir kriterdir. Perinöral aralık invazyonu prostat karsinomunun tanısında

çok güvenilir patolojik bulgudur. Diferansiasyon kötüleştikçe glandüler yapı kaybolur. Prostat adenokarsinomu büyüme paterni olarak; a) Küçük asiner, b) Büyük asiner, c) Kribriiform, d) Solid/trabeküler görünümde olabilir (3).

Grade'leme: Prostat kanserinin histolojik yapısı, biyolojik malignite ile belirgin olarak ilişkilidir. Geçtiğimiz yüzyılda yaklaşık olarak 30 tane grade'leme sistemi tarif edilmiştir. Bu grade'leme sistemlerinin çoğu yavaş ilerleyen iyi diferansiye kanserler ile hızlı ilerleme gösteren kötü diferansiye tümörleri tanımlamakta başarılı olmuşlardır. Ancak, tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturan ve klinik ve biyolojik olarak ilerlemeleri de orta seviyede olan orta derecede diferansiye olan kanserlerin gruplanmasında daha az başarılı olmuşlardır. Gleason grade'leme sistemi, “Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)” isimli çalışma grubu tarafından 1960-1975 yılları arasında 4000'den fazla hastanın incelenmesi ile oluşturulmuş ve günümüzde yaygın olarak kullanılan grade'leme sistemidir. Bu grade'leme sistemi glandüler diferansiasyonun derecesini tayin etme yöntemine dayanan bir sistemdir (13,14). Bu sistemde, tümöre ait bir grade oluşturulurken incelenen spesimende sıklıkla görülen glandüler şekle primer bir grade ve en sık görülen ikinci glandüler şekile ise sekonder bir grade verilir. Grade'ler 1 ile 5 arasında değişir. Eğer bütün spesimende sadece bir tür mevcut ise o zaman primer ve sekonder grade aynı olarak rapor edilir. Primer ve sekonder grade toplanarak ‘gleason skoru’ elde edilir. Gleason grade'leri 1 ile 5 arasında değiştiği için gleason skoru da 2 ile 10 arasında değişir. Gleason skoru 2-4 arasında değişen tümörler iyi diferansiye, Gleason skoru 5-6 arasında değişen tümörler orta derecede diferansiye, Gleason skoru 8-10 arasında değişen tümörler ise kötü diferansiye olarak tanımlanır. Gleason skoru 7 olan tümörler ise bazen orta derecede diferansiye tümörler içine bazen de kötü diferansiye tümörler içinde tanımlanmışlardır. Burada üzerinde durulması gereken nokta ise hastaları prognostik gruplar içine sokarken belki de en önemli nokta primer Gleason grade'idir. Bu husus, Gleason skoru 7 olan hastaların değerlendirilmesinde önemlidir. Gleason skoru 7 olan ancak primer Gleason grade'i 4 (4+3) olan hastaların prognozu primer Gleason grade'i 3 (3+4) olan hastalardan daha kötüdür. Birçok klinik seriler bu iki grubu birbirinden ayıramamıştır ve bu nedenle bu hastalar değerlendirilirken daha dikkatli olunmalıdır (15,16).

Gleason grade 1 ve 2 küçük üniform şekilli, birbirine yakın duran glandlar ve bunların aralarına giren az miktarda stroma ile karakterizedir. Gleason grade 3 çeşitli

büyükteki glandlar ve bunların arasına giren normal stroma ile karakterizedir. Gleason grade 3'ün bir varyantı ise kribriform şekil olarak adlandırılır. Bu şekilde küçük hücre grupları araya giren stroma olmaksızın birçok gland lümeni ile perfore olmuş şekilde görülür. Kribriform glandların sınırları düzgündür. Gleason grade 4'ün çeşitli histolojik görünüşleri vardır. Bütün Gleason grade 4 şekillerinde görülen karakteristik bulgu tamamlanmamış gland formasyonudur. Gleason grade 4'te de kribriform glandlar görülebilir ancak hücre toplulukları büyüktür ve sınırlar parmak şeklini alacak şekilde birbiri içine girmiş olarak görülür. Gleason grade 5'te genellikle lümen formasyonu ya da lümen görünümü olmayan tek infiltre hücreler bulunur. Komedokarsinom kribriform glandların görünümünde, santral alanlarında nekroz bulunan Gleason grade 5'in sık rastlanmayan bir varyantıdır (9). Gleason grade'leme sisteminin başarısı aşağıdaki dört faktöre bağlanmıştır:

1. Morfogenetik ve histogenetik modellere bağlı kalmaksızın histolojik şekiller glandüler diferansiasyon derecesi belirtilerek tespit edilmiştir.
2. Basit ve standardize edilmiş bir şekil Gleason tarafından yaratılmıştır.
3. VACURG tarafından yapılan çalışmanın, gelecekteki bilgilere açık, prospektif bir çalışma olması nedeniyle bu grade'leme sisteminin kendi kendini belirleyen bir grade'leme sistemi olmasına ve objektif olarak gelişimine olanak sağlamıştır.
4. Diğer grade'leme sistemleri farklı olarak Gleason grade'leme sistemi primer ve sekonder tümör grade grubu oluşturarak dört farklı tümör grubu oluşmasını sağlamıştır (13).

EVRELEME

Prostat kanserlerinin, klinik ve patolojik evrelemesi yapılmaktadır. Klinik evrelemede günümüzde kabul gören sistemler, Tümör Nodül Metastaz (TNM) evreleme sistemi ve Whitmore-Jewett evreleme sistemleridir. TNM evreleme sistemi 1992'de Amerika Joint Comitee on Canser (AJCC) ve Union International Contre le Canser/İnternational Union Against Canser (UICC) kurumları tarafından oluşturulmuştur ve 1997'de yine bu kurumlar tarafından revize edilmiştir. AJCC/UICC verilerine göre 'p' öntakısı TNM sisteminin klinik sınıflandırmasıyla kıyaslanabilecek patolojik sınıflandırmasını simgeler (pTNM) (17). aşağıda bu evreleme sistemleri Tablo 1, 2 ve 3'te açıklanmıştır.

Tablo 1. Prostat kanserinde tümör nodül metastaz evreleme sistemi (9,12,18)

T - Primer tümör .
Tx- Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0- Primer tümöre ilişkin kanıt yok.
T1- Palpe edilemeyen ya da görüntülemeye fark edilemeyen klinik olarak görünmez tümör
T1a- Çıkarılan dokunun %5'inde ya da daha azında tümöre ilişkin insidental histolojik bulgu.
T1b- Çıkarılan dokunun %5'inde ya da daha çoğunda tümöre ilişkin insidental histolojik bulgu.
T1c- İğne biyopsisiyle tespit edilen tümör.
T2- Tümör prostat içinde sınırlıdır.
T2a- Tümör bir lobun bir yarısını ya da daha azını tutar.
T2b- Tümör bir lobun bir yarısından çoğunu tutar, ama iki lobu tutmaz.
T2c- Tümör her iki lobuda tutar.
T3- Tümör prostatik kapsülden dışarıya uzanır.
T3a- Tek taraflı veya her iki taraflı ekstrakapsüler yayılım.
T3b- Vezikula seminalis tutulumu.
T4- Tümör direk olarak mesane boynu, sfinkter, rektum, levator kaslara ya da pelvik yan duvarlara yayılım gösterir.
N- Bölgesel lenf nodları (Obturator, internal iliak, eksternal iliak, presakral lenf nodları).
Nx- Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0- Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok.
N1- Bölgesel lenf noduna veya nodlarına metastaz var.
M- Uzak metastazlar.
Mx- Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
M0- Uzak metastaz yok.
M1a- Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz.
M1b- Kemik metastazı.
M1c- Diğer uzak organlara metastaz.

Tablo 2. Prostat Kanseriinde Whitmore-Jewett Evreleme Sistemi (12)

A1- ≤ 3 adet fokal kanser var ve benign hastalık için rezeke edilen dokunun $\leq \%5$ 'te kanser var, Gleason skoru < 7
A2- > 3 adet fokal kanser var ve benign hastalık için rezeke edilen dokunun $> \%5$ 'te kanser var, Gleason skoru ≥ 7
B1- 1.5 cm veya daha küçük palpabl nodül var, prostata sınırlı.
B2- 1.5 cm'den daha büyük palpabl nodül var, prostata sınırlı.
C1- Palpabl ekstrakapsüler yayılım.
C2- Palpabl seminal vezikül tutulumu.
D0- Kemik sintigrafisi negatif ancak serum asit fosfataz düzeyi yüksek olan klinik olarak lokalize hastalık.
D1- Pelvik lenf nodu metastazı.
D2- Kemik metastazı.
D3- Hormon-refrakter prostat kanseri.

Tablo 3. Prostat Kanseriinde Patolojik Evreleme (9,18)

pT1- Patolojik T1 sınıflandırması yoktur.
PT2- Organa sınırlı tümör, hastalık prostatik kapsül içine sınırlıdır.
pT3a- Kapsül tutulumu var, hastalık prostatik kapsül ötesindeki periprostatik dokuya yayılmıştır ancak veziküla seminalis tutulumu yoktur.
pT3b- Veziküla seminalis tutulumu var, hastalık prostat kapsül dışına çıkmış ve veziküla seminalislerin müsküler duvarını tutmuştur ancak pelvik lenf nodu tutulumu yoktur.
pN0- Pelvik lenf nodu tutulumu yoktur.
pN1- Pelvik lenf nodu tutulumu mevcuttur.

TANI**Semptomlar**

Erken evre prostat kanserli hastaların birçoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik hastalığı düşündürür. Obstruktif ya

da irritatif işeme şikayetleri tümörün üretra veya mesane boynuna lokal olarak yayılmasından veya mesane trigonuna direkt olarak yayılmasından dolayı kaynaklanabilir. Kemiklere metastaz kemik ağrısına neden olabilir. Spinal korda bası yapan kolumna vertebralis metastazları, paresteziler, alt ekstremitelerde güç kaybı, üriner ve fekal inkontinans gibi kord basısı semptomlarına neden olabilir (12).

Lokal invazyon ve metastatik yayılıma bağlı bulgular: Prostat kanseri mesane, seminal veziküller ve rektum yayılımı yaparak, hematüri, hemospermi, perineal ağrı, rektal kanama ve tenezm gibi lokal semptomlara neden olabilir. Mesane arkasına doğru olan sessiz ilerleme ile renal yetmezlikle sonuçlanabilen bilateral üreter obstrüksiyonuna neden olabilir. Açıklanamayan halsizlik ve geçmeyen kemik ağrıları olan 40 yaş üstündeki erkeklerde dikkatli olunmalıdır (13).

Mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı lokal semptomlar: Prostatik hastalığa bağlı mesane çıkımının mekanik obstrüksiyonu sonucu alt üriner sistem semptomları (hesitancy, projeksiyon ve kalibrasyonda azalma, noktüri, sık idrara gitme ve urgency) görülür. Mesane çıkım obstrüksiyonu sıklıkla geç bir bulgudur ve idrar retansiyonu nedeni ile başvuran hastaların sadece %13'te, altta yatan neden prostat kanseridir (13).

Bulgular

Prostat rektal inceleme (PRİ)'nin fizik muayenede yapılması şarttır. Sertlik tespit edilirse, kanser olabileceği ve ileri tetkik (PSA, TRUS ve biyopsi gibi) ihtiyacı olduğu konusunda uyanık olunmalıdır. Büyük bölgesel lenfadenopati ile birlikte olan lokal olarak ilerlemiş hastalık alt ekstremitelerde lenfödeme neden olabilir. Kord basısının spesifik bulguları basının seviyesine bağlıdır ve alt ekstremitelerde güçsüzlük ya da spastisite ve artmış bulbokavernöz refleksi içerebilir (12).

Laboratuvar Bulguları

Azotemi, hem trigona direkt yayılım hem de retroperitoneal lenfadenopati nedeni ile oluşabilen bilateral üreter obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkabilir. Metastatik hastalıkta anemi olabilir. Kemik metastazları varlığında alkalen fosfataz yüksek olabilir. Prostat sınırları dışına çıkmış hastalıkta serum asit fosfataz düzeyleri yüksek olabilir (12).

Tümör Belirleyiciler-Prostat Spesifik Antijen

Serum PSA'sı prostat kanseri tanısı koymada bir çığır açmıştır. Güncel tanı stratejileri, RT, serum PSA'sı ve sistematik biyopsi ile birlikte yapılan TRUS kombinasyonunun etkin kullanımını içerir. Ne yazık ki, BPH, üretral enstrümantasyon ve enfeksiyonların serum PSA'sını yükseltmesi nedeni ile PSA prostat kanseri için spesifik değildir. Her ne kadar üretral enstrümantasyon ve enfeksiyonlar klinik olarak ekarte edilebilse de yüksek serum PSA'sının BPH'ne mi bağlı yoksa prostat kanserine mi bağlı olduğu ayrımını yapmak halen oldukça problem yaratmaktadır.

Prostat spesifik antijen prostat kanseri tanısına özel hale getirmek için çeşitli stratejiler araştırılmıştır. Bunların ortak amaçları yanlış-pozitif test sonuçlarını azaltmaktır. Bu spesifikiteyi ve pozitif prediktif değeri artırır ve gereksiz biyopsileri azaltır, maliyeti düşürür, kanser tanısının morbiditesini azaltır. PSA'yı prostat kanserine özel bir tanı yöntemi haline getirmek için yapılan girişimler sonucunda PSA velositesi (zamana bağlı PSA değişiklikleri), PSA dansitesi (prostat büyüklüğüne bağlı seviyelerin standardizasyonu), yaşa göre değişen PSA referans aralıkları (yaşa bağlı prostat büyümesi ve okült prostatik hastalığın ayrımı için) ve PSA formları (PSA'nın serbest ve proteine bağlı formları) ortaya çıkmıştır (12).

1. Prostat spesifik antijen velositesi: PSA velositesi, serum PSA'sının değişiminin oranını anlatır. Retrospektif bir çalışmada prostat kanserli erkeklerin, prostat kanseri olmayan erkeklere göre prostat kanseri tanısı konmadan önceki yıllarda daha hızlı yükselen serum PSA'ları olduğu gösterilmiştir. Serum PSA değerleri yılda 0,75 ng/ml'den daha hızlı yükselen erkeklerin prostat kanserine yakalanma risklerinin arttığı düşünülmektedir. Yüksek PSA velositesi, ancak birkaç serum PSA analizinin aynı laboratuarda en az 18 aydan fazla süreli bir periyod içinde yapıldığı zaman anlamlı sayılmalıdır (12).

2. Prostat spesifik antijen dansitesi: PSA seviyeleri BPH dokusunun gramı başına yaklaşık 0,12 ng/ml yükselir. Bu nedenle BPH'a bağlı olarak büyük prostatı olan hastaların PSA seviyeleri yüksektir. PSA'nın prostatın volümüne olan oranına PSA dansitesi adı verilmiştir. Bazı yazarlar PSA dansitesinin 0,1 ya da 0,15'i aştığında prostat biyopsisi alınması gerektiğini savunurken, diğerleri prostat spesifik antijen dansitesinin (PSAD) faydalı bir yöntem olmadığını savunmaktadır. PSA dansitesi ile ilgili olarak şu gerçekler

de göz önünde bulundurulmalıdır. Epitel-stromal oranlar prostattan prostata değişir ve sadece epitelyum PSA üretir. Prostatik volümü hesaplamadaki hatalar %25'i bulur (12).

3.Yaşa göre değişen prostat spesifik antijen referans aralıkları: Normal erkekler için olan yaşa-bağlı PSA değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Yaş yükseldikçe PSA'daki yükselmenin; BPH'a bağlı prostat glandındaki büyüme, subklinik prostatit insidansının yükselmesi ve mikroskopik, klinik olarak belli olmayan prostat kanseri prevalansının artması sonucu olduğu düşünülmektedir (12).

Tablo 4. Yaşa göre değişen prostat spesifik antijen referans aralıkları (12)

Yaş aralığı	PSA aralığı (ng/ml)
40-49	0 – 2,5
50-59	0 – 3,5
60-69	0 – 4,5
70-79	0 – 6,5

PSA: Prostat spesifik antijen.

4. Prostat spesifik antijen'nin moleküler formları: PSA'daki en yeni gelişme PSA'nın çeşitli moleküler formları (serbest ve proteine bağlı) olduğunun saptanmasıdır. Serum PSA'sının yaklaşık %90'ı alfa-1-antikimotripsine bağlıdır ve daha az bir kısmı ise serbesttir veya alfa-2-makroglobulinlere bağlıdır. Bu son formda, antikorlar için kullanılan epitoplar halen kullanılmakta olan analiz yöntemlerinde mevcut değil iken alfa-1-antikimotripsine bağlı PSA'nın 5 epitopundan 3'ü gizli halde bulunabilir. İlk çalışmalar prostat kanserli hastaların benign hastalığı olanlara göre daha düşük serbest PSA yüzdeleri olduğunu göstermiştir. Geniş kapsamlı ve çok merkezli yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, normal RT'li ve total PSA seviyeleri 4-10 ng/ml arasında olan erkeklerde, serbest PSA'da %25'lik bir kestrim değeri yani free/total PSA oranları %25'ten az olan hastalarda, prostat kanserlerinin %95'ini saptarken, gereksiz biyopsilerin %20'sini önler. %25'ten fazla serbest PSA'sı olan kanserlerin yaşlı hastalarda prevalansı daha yüksektir ve genellikle tümör grade'i ve volümü bakımından daha az korkutucu formlarda bulunur. Değişik analiz yöntemleri için optimal kestrim seviyelerinin saptanması için ileri değerlendirme çalışmalarına ihtiyaç vardır ve bu ırka bağlı muhtemel değişiklikler de göz önünde bulundurulmalıdır (12).

Prostat Biyopsisi

Günümüzde prostat biyopsisi genellikle TRUS eşliğinde yapılmaktadır (1,2).TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisi, 10 yıldan daha fazla yaşam beklentisi olan ve RT’de anormallik olan ve/veya PSA seviyelerinde yükseklik olan hastalarda endikedir. Prostat biyopsisinin, RT’si normal olan ve yüksek serum PSA seviyeleri olan hastalara yapılması da uygundur. Bu prosedürün uygulanacağı bütün hastalara bir bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmalıdır. Hastalara, prosedür uygulanmadan 10 gün önce aspirin veya nonsteroid antienflamatuar ilaçların kesilmesi gerektiği söylenmelidir. Prosedür öncesinde komplike olmayan hastalarda uzun etkili oral florokinonlar antibiyotik profilaksisi olarak başlanabilir. İmplantları olan veya kalp kapağı hastalığı olan hastalarda, 1 gr ampisilin IM ve 80 mg gentamisin IM bu tedaviye ek olarak profilakside önerilmektedir. Prosedür öncesinde barsak temizliği uygulanabilir (9).

Prostat biyopsisinde ağrı ve rahatsızlığı gidermek amacıyla pek çok yöntem kullanılmıştır. Bunlar rektal lidokanınli jel, lidokain-prilokainli jel, lidokain supozituar, periprostatik sinir blokajı, pudental blok, non steroid antienflamatuar ilaçlar, tramadol, propofol, midozolam ve azot oksid + oksijen uygulamaları olarak özetlenebilir. Bu yöntemler içinde en yaygın kullanılanlar periprostatik sinir blokajı ve rektal lidokanınli jel uygulamalarıdır (9).

Sistemik sekstant (6 adet) prostat biyopsisi prostat kanserinin tanısını koymada en sık kullanılan tekniktir. Biyopsiler, midsagittal çizgiden glandın lateral kenarı ve orta hattın ortasından olacak şekilde, prostatın her iki lobunun apeks, orta bölüm ve basisinden alınır. Sekstant biyopsi ile elde edilen bilgilerden prostat kanserinin tanısını koymak ve evreleme yapmak için istifade edilmeye odaklanılmıştır (12).

Kanser tanı oranlarını yükseltmek amacıyla sistematik biyopsi stratejileri üzerinde yapılan çalışmalar devam etmektedir. Kanser tanısı için konvansiyonel sekstant biyopsilere ek olarak iğnenin daha laterale kaydırılmasıyla, periferik zonun bazal ve orta bölümünden alınan biyopsilerin faydası olduğu gösterilmiştir (2,25). Bu amaçla RT’si anormal veya PSA değerleri 4 ng/ml’den fazla olan 235 hastada yapılan bir çalışmada, lateral biyopsilerin kanser tanı sensitivitesini %14 arttırdığı ve lezyon içinden biyopsi alma ihtiyacını ortadan kaldırdığı saptanmıştır (12).

Son zamanlarda 50 cm³’ten büyük prostatlarda transizyonel alandan sistematik biyopsi almanın önemine dikkat çekilmiştir. Bu amaçla RT’si anormal veya PSA değerleri 4 ng/ml’den fazla olan ve prostat volümü 50 cm³’ten büyük olan 213 hastaya TRUS

eşliğinde periferik alandan ve transizyonel alandan toplam 12 biyopsi eden sekstant biyopsiler alınmıştır. Bu çalışmada transizyonel alandan biyopsilerin kanser tanı sensitivitesini %13 arttırdığı saptanmıştır (12).

Prostat biyopsisi genellikle emniyetli bir yöntem olarak bilinir ancak prosedür sonrasında enfeksiyon, kanama, üriner obstrüksiyon ve vazovagal reaksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu prosedürün en ciddi komplikasyonu bakteriyel sepsistir. Bu nedenle hastalar prosedür sonrasında sepsiste görülebilecek semptomlar hakkında bilgilendirilmelidir. Son yapılan çalışmalarda biyopsi öncesi uygulanan barsak temizliğinin (enema) biyopsi sonrası gelişebilecek olan sepsis riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Geleneksel olarak 2-3 gün öncesinden profilaktik antibiyotik tedavisi önerilmektedir, fakat son yayınlar uzun etkili florokinolon ile bir saat öncesinden profilaksi yapmanın, biyopsi sonrası %1 olan sepsis riskini artırmadığı belirlenmiştir. Kalp kapak hastalığı olanlar veya vasküler protezleri olan hastalara ek antibiyotik profilaksisi gerekmektedir. 'The American Heart Association' orta riskli hastalarda işlemden 1 saat önce 2 gr ampisilin intramusküler veya intravenöz olarak uygulanmasını önermektedir. Penisilin alerjisi olanlara ise işlemden 1 saat önce ve işlemden yarım saat sonra 1 gr vankomisin uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalara ise bu tedavilere ek olarak 120 mg gentamisin işlemden yarım saat önce ve işlemden 6 saat sonra olmak üzere 2 doz yapılmalıdır (9).

Kanama, daha sık olarak da hematüri prostat biyopsisinden sonra en sık görülen komplikasyondur. İdrar retansiyonu hastaların %1-2'sinde görülebilir. Anksiyete ve biyopsi esnasında duyulan rahatsızlığa bağlı olarak vazovagal reaksiyon gelişebilir. Hastanın Trendelenburg pozisyonuna getirilmesi bu gibi durumlarda genellikle yeterlidir(9).

Görüntüleme Yöntemleri

1.Akciğer grafisi: Metastazlar saptanabilir. Prostat kanseri akciğerlerde nodüllerden çok infiltratif tipte metastaz yaptığından, tanı zordur. Torasik vertebra, kosta ve sternumda kemik metastazları saptanabilir (3).

2. Direk üriner sistem grafisi ve intravenöz pyelografi: Prostat kanserlerinden ölen hastaların %85'inde kemik metastazları vardır. Kemik sintigrafilerindeki görüntüleri dejeneratif artrit, Paget hastalığı, daha önceden geçirilen travmaya bağlı skleroz

bulgularından ayırmak için direk üriner sistem grafisi şarttır. Tipik osteoblastik lezyonlar saptanır.

İntravenöz pyelografi her zaman gerekli olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları, mesanenin durumu, rezidüel idrar, kanserin trigon ve üreter alt uçlarına invazyon ile oluşan üreterohidronefrozun durumunu göstermede yararlıdır. İlk evrelerde BPH'inde görülen bulgular tespit edilir (2).

3. Transrektal ultrasonografi: Eğer kanser tanısı konulmuş ise, TRUS prostat biyopsisi almada ve lokal evreleme yapmak için bilgi sağlamada kullanışlı bir yöntemdir. RT ve PSA ile beraber kullanılmaya başlanan TRUS ve eşliğinde yapılan ince iğne biyopsisi, prostat kanseri tanısı koymakta ve tedavi seçiminde kolaylık sağlamıştır (19). Eğer görülebiliyorsa, prostat kanseri genellikle periferik alanda hipoeoik lezyon olarak görülür. TRUS, aynı zamanda PSA dansitesini ölçmek amacıyla da kullanılan prostat volümünü ölçmeyi de mümkün kılar (12).

4. Endorektal manyetik rezonans görüntüleme: Endorektal koil manyetik rezonans görüntülemenin evrelemedeki kesinliğinin %51-92 arasında değiştiği bildirilmiştir (12).

5. Aksial görüntüleme bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme: Prostat kanserli hastalarda pelvisin Cross-sectional görüntülenmesi, cerrahi ya da radyoterapi gibi kesin lokal terapi alacağı düşünülen yüksek riskli hastalarda lenf nodu metastazı ayırımını yapmak için selektif olarak kullanılmaktadır. Hem manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) hem de bilgisayarlı tomografi (BT) bu amaçla kullanılırlar. Lenfadenopati saptanan hastalara BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Eğer lenf nodu metastazı doğrulanırsa, bu hastalar alternatif tedavi rejimlerinin adayı olabilirler. Bu görüntüleme yöntemleri pahalıdır ve sensitivitesi sınırlıdır (12). Son zamanlarda çeşitli yazarlar tarafından patolojik evreyi tahmin etmeye yardım etmek amacıyla nomogramlar ve olasılık eğrileri yayınlanmıştır (20,21).

6. Kemik sintigrafisi: Prostat kanseri metastaz yaptığı zaman sıklıkla kemiğede metastaz yapar. Hastanın ilk gelişinde yumuşak doku metastazları nadirdir. Yeni prostat kanseri konmuş bir erkek için kemik sintigrafisi ilk değerlendirmenin standart bir parçası

olarak düşünülmesine rağmen serum PSA'sının değerlendirilmesi ile bu yöntem uygulanmayabileceği hakkında oldukça fazla kanıt vardır (12).

TEDAVİ

Lokelize Hastalık

1. İzlem: İyi seçilmiş prostat kanserli hastalarda izlem tek başına, en uygun tedavi şekli olabilir. Ancak böyle serilerdeki çoğu hasta yaşlıdır ve küçük, iyi-diferansiye kanserlidir. Böyle seçilmiş populasyonlarda bile kanser ölüm oranları %10'a yaklaşır. Buna ek olarak hastalarda izleme rejiminin uygulamasına son verecek kriterlerin ne olduğu tanımlanmamıştır (12).

2. Radikal prostatektomi: Radikal perineal prostatektomi ilk olarak 1904'te Hugh Hamptom Young tarafından yapılmıştır ve radikal retropubik yaklaşım ilk olarak 1945'te Millin tarafından tanımlanmıştır. Ancak prosedür inkontinans ve impotans gibi sıklıkla oluşan komplikasyonlar nedeniyle popüler olmamıştır. Pelvisin cerrahi anatomisinin daha iyi anlaşılması radikal prostatektominin yeniden doğuşuna neden olmuştur. Dorsal ven kompleksinin anatomisinin tanımlanmasıyla, cerrahi teknikte operatif kan kaybının azalmasını sağlayan modifikasyonlar yapılmıştır. Bununla birlikte görüntünün daha iyi olması, idrar yolunun rekonstrüksiyonunun daha iyi yapılmasını ve kontinansın daha iyi olmasını sağlayan daha hassas apikal disseksiyon yapılmasına olanak sağlamıştır. Anastomoz öncesi mesane mukozasının eversiyonu, mukozaların karşı karşıya gelmesini temin eder. Anatomik disseksiyonlar, prostat apeksinin anatomisini ve bunun distal üretral sfinkterik mekanizma ile olan ilişkisini daha iyi anlamamıza imkan sağlamıştır. Kavernöz sinirlerin izlediği yolun tanımlanması, potensin korunmasını sağlamak amacıyla cerrahi teknikte modifikasyonlar yapılmasına neden olmuştur.

Radikal prostatektomi uygulanan hastaların prognozu, spesimenin patolojik evresi ile ilişkilidir. Lenf nodu pozitif olan hastalarda uzak metastazlar kaçınılmazdır. Radikal prostatektomi yapılmış ve seminal vezikül tutulumu olan hastaların çoğunda uzak organ hastalığı olabilir. Uygun preoperatif klinik parametrelerin kullanılarak hastaların cerrahi için seçilmesi ile, kötü prognostik faktörlü hastaların cerrahi tedavisi giderek azalmaktadır. Bir çok araştırmacı radikal prostatektomideki evreyi tahmin etmek amacıyla, serum PSA

seviyeleri, klinik RT ve biyopsi ile elde edilen Gleason skorunu baz alarak nomogramlar yayınlanmıştır.

Organa sınırlı prostat kanseri olduğu düşünülen hastaların primer tedavisi radikal prostatektomidir (22,23). Klinik olarak pozitif lenf nodu olmayan organa sınırlı kanseri olan hastaların prognozunu tahmin etmek oldukça güçtür (24). Ancak 10 yıllık hastalıksız yaşama süreleri çeşitli serilerde %70-85 arasında değişmektedir. Fokal ekstrakapsüler yayılımı olan hastaların hastalıksız yaşama süreleri 5 yıllık %85 ve 10 yıllık %75'tir. Daha geniş ekstrakapsüler tutulumu olan hastaların 5 ve 10 yıllık yaşama süreleri sırasıyla %70 ve %40'dır. Yüksek grade'li (Gleason toplamı >7) tümörlerin progresyon riski düşük grade'li tümörlere göre daha fazladır. Gleason toplamı 2-6 olan hastaların 10 yıllık hastalıksız yaşam ihtimalleri %70'ten fazla, Gleason toplamı 7 olan hastaların %50 ve Gleason toplamı >8 olan hastaların %15'tir. Cerrahi sınır pozitifliği sadece geniş ekstrakapsüler tutulumu olan tümörleri anlamlı olarak etkiler.

Radikal prostatektomi sonrası pozitif cerrahi sınırları olan hastaların tedavisi tartışma konusudur. Bu hastaların hepsinde relapslar görülmesinin yanı sıra adjuvan radyoterapi için uygun adayların seçimi de problem yaratan bir konudur. Bu hastalarda relaps gözleendiğinde adjuvan radyoterapinin mi yoksa radyoterapinin mi üstün olduğunu saptamak amacıyla geniş çok merkezli bir çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları ancak birkaç yıl sonra elde edilebilecektir.

Radikal prostatektomi morbiditesi önem arzeder ve kısmen cerrahın tecrübesiyle ilgilidir. İntraoperatif komplikasyonlar, kan kaybı, rektal yaralanma ve üretral yaralanmadır. Kan kaybı retropubik yaklaşımda, perineal yaklaşıma nazaran daha sık görülür çünkü teknik olarak dorsal ven kompleksi kesilmektedir. Rektal yaralanma, retropubik yaklaşımda nadiren oluşur ve perineal yaklaşımda daha sık görülür ancak genellikle sekel kalmaksızın, hemen onarılabilir. Üretral yaralanma oldukça nadirdir. Perioperatif komplikasyonlar, derin ven trombozu, pulmoner emboli, lenfösel oluşumu ve yara enfeksiyonunu içerir. Geç komplikasyonlar üriner inkontinans ve impotanstır. Bu hastalarda total üriner inkontinans nadiren (<%3) görülmesine rağmen, stres üriner inkontinans hastaların %20'sine kadar görülebilir. Cerrahi sonrası inkontinans yavaş yavaş geri döner. Hastaların %50'si ilk 3 ayda, %75'i 6 ayda ve geri kalanı 9-12 ayda kontinan hale gelir. Yaş kontinan hale gelmek için en önemli faktördür. Cerrahi öncesi potent ve seksüel olarak aktif olan hastalarda tek veya her iki nörovasküler paketin korunması erektile fonksiyonun korunmasını sağlayabilir. Ancak lokalize prostat kanserli olduğu varsayılan

hastalarda ekstrakapsüler yayılım sık rastlanan bir bulgu olduğu için sinir koruyucu cerrahi selektif olarak uygulanmalıdır. Eğer ekstrakapsüler yayılım varsa nörovasküler paketin korunması tümör rekürrensının olasılığını arttırır. Cerrahi sonrasında potensin korunması yaşa, cerrahi öncesi seksüel fonksiyona ve bir veya her iki nörovasküler paketin korunmasına bağlı olarak değişir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre 60 yaşın altında olan ve her iki sinirin korunduğu hastalarda potensin korunma oranları %40-82 arasında iken tek sinir korunduğunda bu oranlar %20-60'a düşer. Yaşları 60 ve 69 arasında olan erkeklerde potensin korunma oranları her iki sinir korunduğunda %25-75 ve tek sinir korunduğunda ise %10-50 arasında değişir. Seksüel fonksiyonun tekrar kazanılması cerrahiyi takiben 6-12 ay sonra olur (12).

3. Radyoterapi-eksternal beam terapi: Geleneksel eksternal beam radyoterapi (XRT) teknikleri, prostata 6500-7000 cGy'in güvenli bir şekilde verilmesine imkan sağlar. Sıklıkla bu XRT teknikleri hedef kitlenin yeterli radyoterapi almasını sağlayamamaktadır ve prostat kanserli hastaların %21-41 gibi büyük bir oranı radyoterapi almaktadır (12).

4. Radyoterapi-brakiterapi: Brakiterapi, hastalıklı bir organa radyoaktif materyal içeren çekirdeklerin geçici veya kalıcı olarak yerleştirilmesiyle uygulanan tedavi amaçlı radyasyon verilmesidir. Teknolojik gelişmeler sonucunda radyoaktif çekirdeklerin TRUS eşliğinde yerleştirilebilmesi brakiterapiye duyulan ilgiyi yeniden canlandırmıştır (25).

5. Kriyocerrahi: Geçen birkaç yıl içinde lokalize prostat kanserinin tedavisinde kriyocerrahiye karşı duyulan ilgi tekrar canlanmıştır. Bunun nedeni lokalize prostat kanseri tedavisinde daha az invazif olan tedavi yöntemlerine karşı duyulan ilginin artması ve bunun yanı sıra, son zamanlarda gelişmiş perkütan teknikleri, TRUS kullanımında uzmanlaşma, gelişmiş kriyoteknoloji ve kriyobiyojinin daha iyi anlaşılmasını da kapsayan bir çok teknik yeniliklerinin olmasıdır (12).

Lokal İlerlemiş Hastalık

Günümüzde evre T3 prostat kanserli bir çok hasta neoadjuvan hormonoterapi sonrası XRT ile tedavi edilmektedir. Bu yaklaşımın tek başına XRT'den üstün olduğu birçok randomize çalışma ile kanıtlanmıştır (12).

Rekürren Hastalık

1. Radikal prostatektomi sonrası: Radikal prostatektomi sonrası rekürrens görülmesine yatkınlık kanserin grade'ine, patolojik evreye ve ekstrakapsüler yayılımının büyüklüğüne bağlıdır. Radikal prostatektomi sonrası PSA'nın iki katına çıkma zamanı 6 ay veya daha kısa olanlarda metastatik hastalık görülme ihtimali daha fazladır. İzole lokal rekürrens tanısı konulan hastalara radyoterapi önerilmelidir (12).

2. Radyoterapi sonrası: Tam bir radyoterapi sonrası PSA seviyesinin yükselmesi kanser rekürrensine işaret eder. Prostat biyopsileriyle lokal rekürrensler saptanabilir. Rekürrensin şekline bakılmaksızın, birçok hastaya androjen ablasyon tedavisi yapılır (12).

Metastatik Hastalık

1. Başlangıç endokrin tedavisi: Birçok prostat karsinomunun hormona bağımlı olduğu ve metastatik prostat karsinomu olan erkeklerin yaklaşık olarak %70-80'i androjen deprivasyon tedavisinin çeşitli formlarına cevap verdiği iyi bilinmektedir. Androjen deprivasyonu çeşitli metod ve ajanlar kullanılarak hipofiz gonad aksının çeşitli seviyelerinden başlatılabilir. Hangi seviye için hangi ilacın kullanılabileceği Tablo 5'te gösterilmiştir (12).

Günümüzde primer androjen blokajının en sık kullanılan formları lüteinizan hormon releasing hormon (LHRH) agonistlerinin kullanılması ve orşiektomi yapılmasıdır (12). Ancak lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) hormon salınımını kontrol eden LHRH'nın ilk enjeksiyonunu takip eden 1-2 hafta içinde hipofizden LH ve FSH salınımında artma olur ve buna bağlı olarak serum testosteron seviyesi yükselir. Testosteron düzeyindeki bu artış, hastaların %10-15'inde 'flare reaksiyon' denen ve başta ağrı olmak üzere semptomlarda artma veya kötüleşme ile karakterize olan bir tabloya yol açar. Bu nedenle üreteral obstrüksiyon veya kitlesel vertebral metastazı olan olgularda LHRH agonistlerinin kullanımı kontraendikedir. Flare reaksiyonunun önlenmesi için hastalara LHRH agonist enjeksiyondan önce veya eşzamanlı olarak antiandrojenler verilebilir (26). Spinal kord kompresyonu veya diseminat intravasküler koagülasyonu olan hastalar gibi ilerlemiş prostat kanseri olan hastalarda, ketokanazol etkisinin hızlı başlaması nedeniyle dikkate alınmalıdır (12).

2. Endokrin tedavi başarısızlığında erken manüplasyonlar: Komplet androjen blokajı tedavisi almayken serum PSA seviyelerinde yükselme gözlenen hastalarda hemen antiandrojen tedavisi kesilir. Bu hastalarda hem ikincil bir PSA cevabı hem de yumuşak doku hastalığında gerileme de görülür (12).

Tablo 5. Protat kanserinde androjen ablasyon tedavisi (12)

SEVİYE	AJAN	DOZ -ŞEKLİ	DOZAJ (mg)	SIKLIK
Hipofiz	Dietilstilbesterol	Oral	1-3	Günlük
	Goserelin	Subkutan	10.8	Her 3 ayda bir
	Goserelin	Subkutan	3.6	Her ay
	Leupromide	İntramüsküler	22.5	Her 3 ayda bir
	Leupromide	İntramüsküler	7.5	Her ay
Adrenal	Ketokanazol	Oral	400	Günlük
	Aminoglutetimid	Oral	250	Günde 4 defa
Testis	Orşiektomi			
Prostat Hücresi	Biculatamide	Oral	50	Günlük
	Flutamide	Oral	250	Günde 3 defa
	Nilutamide	Oral	150	Günlük

3. Hormon-refrakter hastalık: Hormonal tedavide başarısız olunan metastatik prostat kanserli hastaların sistemik tedavisi yüz güldürücü değildir. Sadece kemiklerde metaztazi olan hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bu hastalarda PSA'nın bu amaçla kullanılabileceği düşünülmektedir. Hormon-refrakter prostat kanseri (HRPK) tanısı konulduktan sonra median hayatta kalma süresinin 40-60 hafta olduğu ve hiçbir ilacın veya ilaç kombinasyonunun bu süre üzerine etki ettiğinin gösterilemediği unutulmamalıdır. İlerlemiş prostat kanserinde kullanılan bazı tedavi rejimleri Tablo 6'da gösterilmiştir (12).

Tablo 6. İlerlemiş prostat kanserinde kullanılan bazı tedavi rejimleri (12)

Tedavi	n	%50 PSA cevabı (%)
Mitoksanton+prednison	80	33
Vinblastin+estramustin	25	46
Etoposid+ estramustin	42	57
Etoposid+estramustin+vinorelbin	25	56
Paklitaksel+estramustin	32	58
Docetaksel+estramustin	21	62
Siklofosfamid+doksorubisin	35	46
Ketokanazol+doksorubisin	38	55

n:Vaka sayısı, **PSA:** Prsotat spesifik antijen.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran ve TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan 395 hasta retrospektif olarak Fakülte Etik Kurulu onayı alınarak incelendi (Ek 1). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları TÜTF Üroloji poliklinik kartlarındaki bilgilerden ve TÜTF Patoloji AD arşiv kayıtlarından elde edilmiştir.

Kliniğimizde; normal olmayan PRİ bulguları saptanan, PRİ bulguları normal olan ancak serum total PSA değeri 4 ng/ml üzerinde saptanan hastalara prostat biyopsisi yapılmaktadır. Daha önce prostat biyopsisi yapılan, mesane tümörü saptanan, aktif idrar yolu enfeksiyonu olan, son bir yıl içerisinde finasterid kullanım öyküsü olan ve antikoagülan ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Bu kriterler temel alınarak hastaların prostat biyopsi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalar histopatolojik inceleme sonuçlarına göre, prostat kanseri saptanmayan (Grup 1) ve prostat kanseri saptanan (Grup 2) olarak iki gruba ayrılmışlardır.

Her iki gruba dahil olan hastaların; yaş, serum total ve serbest PSA, s/t PSA oranı, PSA dansitesi, toplam prostat hacmi, PRİ bulguları ve TRUS görüntü özellikleri kayıtlarımızdan çıkarılarak değerlendirilmiştir. Prostat hacmi; elipsoid formül (anteroposterior x transvers x apeks-mesane boynu x 0.52) ile hesaplanmıştır. Serum total ve serbest PSA ölçümü “chemiluminescent immuno assay” yöntemi ile yapılmıştır (Normal değer aralığı: 0-4 ng/ml). PRİ'de; prostat dokusunda asimetri saptanması, prostat yüzeyinde sertlik ve düzensizlik bulunması, bir lobda lokalize nodül saptanması, TRUS'ta ise; periferik alanda, transizyonel alan ekosu ile karşılaştırıldığında yaygın hipoekoik alan

ya da periferik alanda sınırlı hipoekoik nodül saptanması, prostatta kontur düzensizliği ile beraber seminal veziküllerde invazyonu düşündürecek dilatasyon saptanması normal olmayan bulgular lehine değerlendirilmiştir. TRUS ölçümü, TÜTF Üroloji AD'da SDU-2200 (Shimadzu, Japonya) ultrason cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Araştırmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 01.01.2006-01.01.2008 tarihleri arasında üroloji polikliniğinde yapılan prostat biyopsi sonuçlarında malign ve benign prostat hastalığı saptanan olguların verileri incelenerek serum total ve serbest PSA, s/t PSA oranı, PSA dansitesinin özgüllük ve duyarlılıkları değerlendirildi.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi STATİSTİCA AXA 7.1 (Lisans kodu: AXA507C775506FAN3) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım gösterenler için gruplar arası kıyaslamalarda bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann - Whitney U testi ve niteliksel verilerde Pearson χ^2 testi, Fisher's χ^2 ve Mc Nemar testi kullanıldı. PSA, PSA dansitesi ve s/t PSA oranı için; Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile cut-off değerleri hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma verildi. Tüm istatistikler olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Ocak 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında kliniğimize alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran ve TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan 395 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı sırasındaki yaşları 50 ile 86 arasında olup bu hastaların yaş ortalaması 69'dur.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan biyopsisi benign olan (benign prostat dokusu, prostat hiperplazisi, kronik prostatit) hasta sayısı 261 (%66,1)'dir. Biyopsisi malign olan (prostat kanseri) hasta sayısı 134 (%33,9)'tür. Biyopsi sonucu benign olan hastaların yaş ortalaması 68,6 iken malign olan hastaların ise 69,3 olup anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Hastaların yaş ve patoloji sonuç ilişkisi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların yaş ve patoloji sonuç ilişkisi

		Patoloji		Total
		Benign	Malign	
Yaş	50-59	42 (%71,2)	17 (%28,8)	59 (%100)
	60-69	93 (%64,1)	52 (%35,9)	145 (%100)
	70 ve üzeri	126 (%66)	65 (%34)	191 (%100)
Total		261 (%66,1)	134 (%33,9)	395 (%100)

Hastaların yaş grupları ve total PSA düzeyleri incelendiğinde 50-59 yaş grubu hastaların %13,6'sının total PSA değeri <4 ng/ml, %47,5'i total PSA değeri 4,0-10,0

ng/ml, %39 >10 ng/ml; 60-69 yaş grubu hastaların %9,7'sinin total PSA değeri <4 ng/ml, %37,9'u total PSA değeri 4,0-10,0 ng/ml, %52,4 >10 ng/ml; 70 ve üzeri yaş grubu hastaların %6,3'ünün total PSA değeri <4 ng/ml, %32,5'i tPSA değeri 4,0-10,0 ng/ml, %66'sı >10 ng/ml saptanmıştır. Yaş ile total PSA değeri arasındaki ilişki Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Yaş-total prostat spesifik antijen ilişkisi

Yaş	Total PSA			Total
	<4 ng/ml	4-10 ng/ml	>10 ng/ml	
50-59	8 (%13,6)	28 (%47,5)	23 (%39)	59 (%100)
60-69	14 (%9,7)	55 (%37,9)	76 (%52,4)	145 (%100)
70 ve üzeri	3 (%1,6)	62 (%32,5)	126 (%66)	191 (%100)
Total	25 (%100)	145 (%100)	225 (%100)	395 (%100)

PSA: Prostat spesifik antijen.

Hastaların yaş, total PSA, serbest PSA, PSA dansitesi, s/t PSA değeri ve patoloji sonuç ilişkisini değerlendirdiğimizde, patoloji sonucu benign olan hasta grubunda 50-59 yaş arası total PSA ortalaması 9,3 ng/ml, serbest PSA ortalaması 1,2 ng/ml, s/t PSA oranı ortalaması 0,19, PSA dansitesi ortalaması 0,19'dur. 60-69 yaş arası total PSA ortalaması 13,9 ng/ml, serbest PSA ortalaması 1,9 ng/ml, s/t PSA oranı ortalaması 0,18, PSA dansitesi ortalaması 0,27'dir. 70 ve üzeri yaş grubu için total PSA ortalaması 14,9 ng/ml, serbest PSA ortalaması 2,8 ng/ml, s/t PSA oranı ortalaması 0,19, PSA dansitesi ortalaması 0,24'tür. Benign grup için total PSA, serbest PSA, PSA dansitesi değerleri yaş ile birlikte artış göstermektedir. Benign grup için s/t PSA oranı için yaş grupları arasında klinik ve istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır (Tablo 9).

Patoloji sonucu malign olan hasta grubunda 50-59 yaş arası total PSA ortalaması 44 ng/ml, serbest PSA ortalaması 6,9 ng/ml, s/t PSA oranı ortalaması 0,12, PSA dansitesi ortalaması 0,92'dir. 60-69 yaş arası total PSA ortalaması 49,6 ng/ml, serbest PSA ortalaması 8 ng/ml, s/t PSA oranı ortalaması 0,11, PSA dansitesi ortalaması 1,01'dir. 70 ve üzeri yaş grubu için total PSA ortalaması 63,7 ng/ml, serbest PSA ortalaması 10,1 ng/ml, s/t PSA oranı ortalaması 0,15, PSA dansitesi ortalaması 1,22'dir. Malign grup için

total PSA, serbest PSA, PSA dansitesi değerleri yaşı ile birlikte artış göstermektedir. Malign grup için s/t PSA oranı için yaşı grupları arasında klinik ve istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Yaşı, total prostat spesifik antijen, serbest prostat spesifik antijen, prostat spesifik antijen dansitesi, s/t prostat spesifik antijen oranı değeri ve patoloji sonuç ilişkisi

Patoloji	Yaşı	Total PSA (ortalama) (ng/ml)	Serbest PSA (ortalama) (ng/ml)	s/t PSA (ortalama)	PSA dansitesi (ortalama)
Benign	50-59	9,3	1,2	0,19	0,19
	60-69	13,9	1,9	0,18	0,27
	70 ve üzeri	14,9	2,8	0,19	0,24
	Total	13,6	2,2	0,18	0,24
Malign	50-59	44	6,9	0,12	0,92
	60-69	49,6	8	0,11	1,01
	70 ve üzeri	63,7	10,1	0,15	1,22
	Total	55,8	8,9	0,13	1,1

PSA: Prostat spesifik antijen, **s/t PSA:** serbest/total prostat spesifik antijen.

Her iki grup arasında, serum total PSA değeri açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p < 0,05$). Biyopsi sonucu malign olan hasta grubunda benign olan gruba göre PSA dansitesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Prostat hacmi patoloji sonucu benign olan hasta grubunda malign olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, biyopsi sonucu malign olan hasta grubunda benign olan gruba göre s/t PSA oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Her iki grubun verilerinin özellikleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Serum total PSA değer aralıklarına göre hasta sayılarının gruplara göre dağılımı incelendiğinde, Benign grupta 23 hastanın (%8,8) serum total PSA değeri <4 ng/ml, 129 hastanın (%49,4) 4-10 ng/ml, 109 hastanın (%41,8) ise >10 ng/ml saptanmıştır. Malign grupta ise, 2 hastanın (%1,5) serum total PSA değeri <4 ng/ml, 16 hastanın (%11,9) 4-10 ng/ml, 116 hastanın (%86,6) ise >10 ng/ml saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 10. Her iki gruptaki hastaların ortalama± standart sapma verilerinin özeti

	Benign grup (n=261)	Maling grup (n=134)	P
Yaş (yıl)	68,61±7,8	69,30±8,2	0,003
PSA (ng/ml)	13,68±17,47	55,80±48,90	0,000
s/t PSA oranı (%)	0,18±0,10	0,13±0,94	0,000
PSA dansitesi	0,24±0,45	1,10±0,94	0,000
Protat hacmi (ml)	66,29±34,72	51,55±24,64	0,000

PSA: Prostat spesifik antijen, **s/t PSA:** serbest/total prostat spesifik antijen.

Tablo 11. Total prostat spesifik antijen değer aralıklarında hasta sayılarının gruplara göre dağılımı

Total PSA	Patoloji		Total
	Benign grup	Malign grup	
<4 ng/ml	23 (%8,8)	2 (%1,5)	25
4-10 ng/ml	129 (49,4)	16 (%11,9)	145
>10 ng/ml	109 (41,8)	116 (%88,6)	225
Total	261	134	395

PSA: Prostat spesifik antijen.

Gruplar PSA dansitesine göre değerlendirildiğinde benign olan gruptaki 261 hastanın 141 tanesinde PSA dansitesi $\leq 0,15$ iken 120 hastanın $>0,15$ olarak saptanmıştır. Maling grupta ise 134 hastadan 6 tanesinde PSA dansitesi $<0,15$, 128'inde ise $\geq 0,15$ 'tir. Gruplar arasında PSA dansitesi açısından anlamlı bir istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo12).

Tablo 12. Prostat spesifik antijen dansitesinde hasta sayılarının gruplara göre dağılımı

PSA dansitesi	Patoloji		Total
	Benign	Malign	
<15	141(%54)	6 (%4,5)	147
$\geq 0,15$	120 (%46)	128 (95,5)	248
Total	261	134	395

PSA: Prostat spesifik antijen.

Hastalar total PSA seviyelerine göre sınıflandırıldığında total PSA değeri 4 ng/ml küçük olan toplam 25 kişilik grupta hastaların 23 benign grupta 2 malign gruptaydı hastaların tümünün PSA dansitesi <0,15'ti. Total PSA değeri 4-10 ng/ml olan toplam 145 hasta mevcuttu. Bu hastaların 129'u benign grup olup 90 hastanın PSA dansitesi < 0,15, 39 hastanın PSA dansitesi ≥0,15, malign grupta 16 hasta olup 3 hastanın PSA dansitesi < 0,15, 13 hastanın PSA dansitesi ≥0,15'ti. Total PSA değeri 10 ng/ml'den yüksek olan toplam 225 hasta mevcuttu. Bu hastaların 109'u benign grup olup 90 hastanın PSA dansitesi < 0,15, 39 hastanın PSA dansitesi ≥0,15, malign grupta 116 hasta olup 1 hastanın PSA dansitesi < 0,15, 115 hastanın PSA dansitesi ≥0,15'ti. Bu sonuçlara göre Total PSA 4-10 ng/ml PSA dansitesi duyarlılığı %81, özgüllüğü %69, pozitif kestirim değeri (PKD) %25, negatif kestirim değeri (NKD) %96, doğruluk %71 olarak saptanmıştır. Total PSA 10 ng/ml üzerinde PSA dansitesi duyarlılığı %99, özgüllüğü %25, PKD %58, NKD %96, doğruluk %63 olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Total prostat spesifik antijen, prostat spesifik antijen dansitesi ve patoloji ilişkisi

Total PSA	Patoloji	PSA dansitesi		Total
		<0,15	≥0,15	
<4	Benign	23	0	23
	Malign	2	0	2
	Total	25		25
4-10	Benign	90	39	129
	Maling	3	13	16
	Total	93	52	145
>10	Benign	28	81	109
	Malign	1	115	116
	Total	29	196	225

PSA: Prostat spesifik antijen.

Gruplar s/t PSA oranına göre değerlendirildiğinde benign olan gruptaki 261 hastanın 50 tanesinde s/t oranı >0,25 iken 211 hastanın ≤0,25 olarak saptanmıştır. Malign grupta ise 134 hastadan 20 tanesinde s/t PSA oranı >0,25 , 114'ünde ise ≤0,25'tir. Gruplar

arasında s/t PSA oranı total PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalar açısından anlamlı bir istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Total prostat spesifik antijen, s/t prostat spesifik antijen ve patoloji ilişkisi

Total PSA	Patoloji	s/t PSA oranı		Total
<4 ng/ml		$\leq 0,25$	$> 0,25$	
	Benign	15 (%65,2)	8 (%34,8)	23 (%100)
	Malign	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
	Total	17(%68)	8 (%32)	25 (%100)
4-10 ng/ml	Benign	102 (%79,1)	27 (%20,9)	129 (%100)
	Malign	16 (%100)	0 (%0)	16 (%100)
	Total	118 (%81,4)	27 (%18,6)	145 (%100)
>10 ng/ml	Benign	94 (%86,2)	15 (%13,8)	109 (%100)
	Malign	96 (%82,8)	20 (%17,2)	116 (%100)
	Total	190 (%84,4)	35 (%15,6)	225 (%100)

PSA: Prostat spesifik antijen, **s/t PSA:** serbest/total prostat spesifik antijen.

Hastalar total PSA seviyelerine göre sınıflandırıldığında total PSA değeri 4 ng/ml küçük olan toplam 25 kişilik grupta hastaların 23 benign grup olup 15 hastanın s/t PSA oranı $\leq 0,25$, 8 hastanın s/t PSA oranı $> 0,25$, 2 malign grup hastanın s/t PSA oranı $\leq 0,25$ 'ti. Total PSA değeri 4-10 ng/ml olan toplam 145 hasta mevcuttu. Bu hastaların 129'u benign grup olup, 102 hastanın s/t PSA oranı $\leq 0,25$, 27 hastanın s/t PSA oranı $> 0,25$, malign grupta 16 hasta olup tümünde s/t PSA oranı $\leq 0,25$. Total PSA değeri 10 ng/ml'den yüksek olan toplam 225 hastanın 109'u benign grup olup, 94 hastanın s/t PSA oranı $\leq 0,25$, 15 hastanın s/t PSA oranı $> 0,25$, malign grupta 116 hasta olup 96 hastanın s/t PSA oranı $\leq 0,25$, 20 hastanın s/t PSA oranı $> 0,25$ 'ti. Bu sonuçlara göre Total PSA 4-10 ng/ml s/t PSA oranı duyarlılığı %100, özgüllüğü %20, PKD %13, NKD %100, doğruluk %29 olarak saptanmıştır. Total PSA 10 ng/ml üzerinde s/t PSA oranı duyarlılığı %82, özgüllüğü %13, PKD %50, NKD %42, doğruluk %49 olarak saptanmıştır (Tablo 15).

Patoloji sonucuna göre benign grupta 261 hastanın serbest PSA ortalaması 2,27 (0-34) ortancası 1,50 idi. Malign gruptaki 134 hastanın ise serbest PSA ortalaması 8,91 (0-50)

ortancası 3,45 idi. Serbest PSA değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlılık izlenmektedir ($p<0,05$).

Tablo 15. Total prostat spesifik antijen, s/t prostat spesifik antijen ve patoloji sonuç ilişkisi

Total PSA	Patoloji	s/t PSA		Total
		$\leq 0,25$	$> 0,25$	
<4	Benign	15	8	23
	Malign	2	0	2
	Total	17	8	25
4-10	Benign	102	27	129
	Malign	16	0	16
	Total	118	27	145
>10	Benign	94	15	109
	Malign	96	20	116
	Total	190	35	225

PSA: Prostat spesifik antijen, **s/t PSA:** serbest/total prostat spesifik antijen.

Patoloji sonucuna göre benign grupta 261 hastanın s/t PSA oranlarının ortalaması 0,18 (0,01-0,70), ortancası 0,17 idi. Malign gruptaki 134 hastanın ise s/t PSA oranlarının ortalaması 0,13 (0,01-0,51), ortancası 0,11 idi. S/t PSA oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlılık izlenmektedir ($p<0,05$).

Patoloji sonucuna göre benign grupta 261 hastanın PSA dansitelerinin ortalaması 0,24 (0,00-4,54), ortancası 0,15 idi. Malign gruptaki 134 hastanın ise PSA dansitelerinin ortalaması 1,10 (0,01-3,75), ortancası 0,71 idi. PSA dansiteleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlılık izlenmektedir ($p<0,05$). Patoloji sonucuna göre s/t PSA oranları ve PSA dansite ortalamaları Tablo 16’da gösterilmiştir.

Hastaların PRİ bulguları değerlendirildiğinde normal PRİ bulgularına sahip olan 248 hastanın 207’sinin benign, 41’inin malign olduğu bulundu. Anormal PRİ bulgularına sahip 147 hastanın 54’ü benign, 93’ü malign idi. PRİ bulguları ve patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 17).

Normal ve normal olmayan PRİ bulgularına sahip olan hastalarda, serum total PSA değer aralıklarına göre prostat kanseri hastaların dağılımı incelendiğinde, PRİ bulguları

normal olan 248 hastanın 41'inde (%16,5) ve PRİ bulguları normal olmayan 147 hastanın 93'ünde (%69,4) prostat kanseri saptanmıştır

Tablo 16. Patoloji sonucuna göre s/t prostat spesifik antijen oranları ve prostat spesifik antijen dansitesi ortalamaları

	Patoloji	Hasta sayısı	Ortalama değer	Standart Sapma
s/t PSA oranı	Benign	261	0,18	0,1063
	Malign	134	0,13	0,1003
PSA dansitesi	Benign	261	0,24	0,4504
	Malign	134	1,10	0,9469

PSA: Prostat spesifik antijen, **s/t PSA:** serbest/total prostat spesifik antijen.

Tablo 17. Prostat rektal inceleme bulguları patoloji sonuç ilişkisi

		Patoloji		Total
		Bening	maling	
PRİ	Normal	207 (%83,5)	41 (%16,5)	248 (%100)
	Anormal	54 (%36,7)	93 (%63,3)	147 (%100)
Total		261 (%100)	134 (%100)	395 (%100)

PRİ: Prostat rektal inceleme.

Serum total PSA değeri <4 ng/ml olan 25 hasta incelendiğinde, PRİ bulguları normal olmayan 17 hastanın 1'inde (%5,9) prostat kanseri saptanırken, PRİ bulguları normal olan 8 hastanın 1'inde (%12,5) prostat kanseri saptanmıştır.

Serum total PSA değeri 4-10 ng/ ml olan 145 hasta incelendiğinde, PRİ bulguları normal olmayan 32 hastanın 10'inde (%31,3) prostat kanseri saptanırken, PRİ bulguları normal olan 113 hastanın 6'sında (%5,3) prostat kanseri saptanmıştır.

Serum total PSA değeri >10 ng/ml olan 225 hasta incelendiğinde, PRİ bulguları normal olmayan 98 hastanın 82'sinde (% 83,7) prostat kanseri saptanırken, aynı değer aralığında, PRİ bulguları normal olan 127 hastanın 34'ünde (%26,8) prostat kanseri saptanmıştır. Benign ve malign gruplarda total PSA değer aralıklarına göre PRİ bulgularının özellikleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tranrektal ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi sonucunda, benign grupta 94 (%36) hastada normal olmayan ve 167 (%64) hastada normal, malign grupta ise 128

(%95,5) hastada normal olmayan ve 6 (%4,5) hastada normal ultrasonografi bulguları saptanmıştır. TRUS'un prostat kanseri tanısında duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %64 olarak bulunmuştur. TRUS bulguları ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 18. Benign ve malign gruplarda total prostat spesifik antijen değer aralıklarına göre prostat rektal inceleme bulgularının özellikleri

Total PSA (ng/ml)	Anormal PRİ bulguları		Normal PRİ bulguları	
	Benign grup (%)	Malign grup (%)	Benign grup (%)	Malign grup (%)
< 4	16 (94,1)	1 (5,9)	7 (87,5)	1 (12,5)
4-10	22 (68,8)	10 (31,3)	107 (94,7)	6 (5,3)
>10	16 (16,3)	82 (83,7)	93 (73,2)	34 (26,8)

PSA: Prostat spesifik antijen, **PRİ:** Prostat rektal inceleme.

Tablo 19. Transrektal ultrasonografi bulgusu - patoloji sonuç ilişkisi

		Patoloji		P
		Benign	Malign	
TRUS	Normal	167 (%64)	6 (%4,5)	< 0,05
	Anormal	94 (36)	128 (%95,5)	

TRUS: Transrektal ultrasonografi.

Prostat hacim ölçümlerine göre tanımlanan alt gruplar arasında benign ve malign gruplar bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre prostat hacmindeki artış biyopsi işlemi sonucunda prostat kanseri tanısı alma olasılığını azaltmaktadır. Benzer şekilde histopatolojik olarak kanser tanısı alan ve benign bulguların saptandığı hasta gruplarında ortalama prostat hacmi sırası ile 51,5 cc ve 66,2 cc olarak hesaplanmıştır. Tanımlanan gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Prostat hacmi ile patoloji sonuç ilişkisi Tablo 20'de gösterilmiştir.

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde total PSA eşikdeğer 4,0 ng/ml alındığında duyarlılık %97 iken özgüllük %9, pozitif kestirim değeri %33, negatif kestirim değeri %88, doğruluk %39 olarak bulunmuştur. ROC analizi yapılarak total PSA için en anlamlı eşik değeri total PSA eşik değeri 10,15 ng/ml alındığında duyarlılık %86 iken

özgüllük %60, pozitif kestirim değeri %52, negatif kestirim değeri %89, doğruluk %69 olarak hesaplanmaktadır

Tablo 20. Prostat hacmi - patoloji sonuç ilişkisi

		Patoloji		Toplam
		Benign	Malign	
Prostat hacmi	<30	18 (%54,5)	15 (%45,5)	33 (%100)
	31-50	84 (%54,2)	71 (%45,8)	155 (%100)
	51-100	127 (%75,6)	41 (%24,4)	168 (%100)
	>100	32 (%82,1)	7 (%17,9)	39 (%100)
Toplam		261 (%66,1)	134 (%33,9)	395 (%100)

Receiver Operating Curve analizi yapılarak PSA dansitesi için en anlamlı eşikdeğer 0,165 ng/ml olarak hesaplanmış; bu değer için duyarlılık %93 iken özgüllük %59, pozitif kestirim değeri %54, negatif kestirim değeri %94, doğruluk %70 olarak bulunmuştur.

Receiver Operating Curve analizi yapılarak s/t PSA için en anlamlı eşik değeri 0,095 hesaplanmış; bu değer için duyarlılık %40 iken özgüllük %87, pozitif kestirim değeri %62, negatif kestirim değeri %74, doğruluk %71 olarak bulunmuştur.

Prostat rektal inceleme değerlendirildiğinde duyarlılık %69 iken özgüllük %79, pozitif kestirim değeri %63, negatif kestirim değeri %83, doğruluk %75 olarak bulunmuştur.

Transrektal ultrasonografi değerleri için hesaplanan duyarlılık %95 iken özgüllük %64, pozitif kestirim değeri %58, negatif kestirim değeri %96, doğruluk %75 olarak bulunmuştur.

Olguların demografik verileri Ek 2’de verilmiştir.

TARTIŞMA

Prostatın iyi huylu hastalıkları ve prostat kanseri yaşlı erkekleri etkileyen hastalıklardır. Prostatın iyi huylu hastalıkları 60-70 yaş arasındaki erkeklerin yaklaşık %65'inde görülmektedir (27). Ancak son yıllarda yapılmış araştırmalarda prostat kanseri insidansının 50-59 yaş grubundaki hastalarda da artış gösterdiği bildirilmesine karşın (28), bu hastalık genellikle 65 yaş sonrasında daha sık karşımıza çıkmaktadır. Sonuçlarımız değerlendirildiği zaman, her iki gruptaki hastaların ortalama yaş değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Serum total PSA ölçümünün üroloji pratiğine girmesiyle prostat kanseri tanısında önemli bir aşama kaydedilmiştir. PSA; prostat'a özgüdür ancak prostat kanserine özgü değildir. Bu nedenle serum total PSA değerinin yüksek olduğu hastalarda biyopsi kararı vermekte klinisyenler zorlanabilir. Bu parametre tek başına ele alındığında, >4 ng/ml serum total PSA değeri saptanan hastalarda, prostat kanseri için pozitif öngörü oranı %11-34 arasında değişmektedir (29). PSA değeri yüksek olan özellikle de PSA değeri 4,0-10,0 ng/ml arasında olan hastalar da prostat kanseri tanısı konulması zor olmakta ve toplam PSA değeri bu hastalar da prostat kanseri ve BPH arasında ayırıcı tanıyı koymada tek başına yeterli performans ortaya koymamaktadır. Uygur ve ark. (30), toplumumuzdaki erkeklerde yaşa bağlı serum total PSA değerlerinin genel kabul gören literatür değerlerinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, 50-90 yaşları arasındaki 4486 hasta incelenmiş ve 53-59 yaş grubunda serum total PSA değeri 3,8 ng/ml iken, 90-95 yaş grubunda 10,7 ng/ml'ye yükseldiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da total PSA düzeyi ve yaş grupları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). Prostat kanseri tanısında, PRİ ve serum total PSA değeri çok önemli

bilgiler vermektedir. Ancak bu iki parametre tek başına her zaman prostat kanseri tanısında başarılı olmamaktadır. PRİ'nin prostat kanseri tanısında tek başına pozitif öngörü değerinin %21-53 arasında değiştiği ve serum total PSA değerine bakılmaksızın şüpheli PRİ bulguları saptanması durumunda biyopsi yapılmasının gerekli olduğu vurgulanmaktadır (31). Ayrıca, normal olmayan PRİ bulgularına sahip olan hastalarda, serum total PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir. Çünkü prostat kanseri saptanan hastaların %25'inde serum total PSA değeri <4 ng/ml olarak saptanmıştır (32). Bizim sonuçlarımıza göre, normal ve normal olmayan PRİ bulgularına sahip olan hastalarda, serum total PSA değer aralıklarına göre prostat kanseri hastalarının dağılımı incelendiğinde, PRİ bulguları normal olan 248 hastanın 41'inde (%16,5) ve PRİ bulguları normal olmayan 147 hastanın 93'ünde (%69,4) prostat kanseri saptanmıştır. Serum total PSA değeri <4 ng/ml olan 25 hasta incelendiğinde, PRİ bulguları normal olmayan 17 hastanın 1'inde (% 5,9) prostat kanseri saptanırken, PRİ bulguları normal olan 8 hastanın 1'inde (%12,5) prostat kanseri saptanmıştır.

Serum total PSA değeri 4-10 ng/ ml olan 145 hasta incelendiğinde, PRİ bulguları normal olmayan 32 hastanın 10'unda (%31,3) prostat kanseri saptanırken, PRİ bulguları normal olan 113 hastanın 6'sında (%5,3) prostat kanseri saptanmıştır.

Serum total PSA değeri >10 ng/ml olan 225 hasta incelendiğinde, PRİ bulguları normal olmayan 98 hastanın 82'ünde (% 83,7) prostat kanseri saptanırken, aynı değer aralığında, PRİ bulguları normal olan 127 hastanın 34'ünde (%26,8) prostat kanseri saptanmıştır.

Bu bulgular göz önüne alındığında, her zaman yeterli olmamasına rağmen PRİ'nin, prostat kanseri tanısında hala vazgeçilmez bir tanı yöntemi olduğunu ve rutin muayenede mutlaka uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Bizim çalışmamızda, malign gruptaki hastaların ortalama total PSA değeri 55,8 ng/ml benign gruptaki hastaların ortalama total PSA değeri 13,6 ng/ml saptanmıştır. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde total PSA değerleri hesaplanan malign gruptaki 134 hasta ve benign gruptaki 261 hastanın total PSA değerleri kullanıldığında eşikdeğer 4 ng/ml alındığında duyarlılık %97 iken özgüllük %9, pozitif kestirim değeri %33, negatif kestirim değeri %88, doğruluk %39 olarak bulunmuştur. ROC analizi yapıldığında Total PSA eşik değeri 10,15 ng/ml alındığında duyarlılık %86 iken özgüllük %60, pozitif kestirim değeri %52, negatif kestirim değeri %89, doğruluk %69 olarak hesaplanmaktadır. Sonuçlarımıza göre her iki grupta, serum total PSA değerleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Fakat her iki grubun da total PSA ortalama değerleri benign grupta 13,68 ng/ml malign grupta 55,80 ng/ml gibi yüksek değerler saptanmıştır. Prostat kanseri dışındaki değişik nedenler (kronik ve akut prostatit, yüksek prostat hacmi, seksüel ve fiziksel aktivite, prostatın iyi huylu büyümesi, TRUS+prostat biyopsisi, ejakülasyon, akut idrar retansiyonu, prostat masajı, prostatik mikroenfarktları) serum total PSA değerini arttırabilir (33,34). Bizim çalışmamızda, prostat kanseri saptanmayan ve saptanan hastalar arasında, serum total PSA değerleri arasında belirgin bir fark gözlenmesine karşın benign gruptaki hastaların total PSA değerlerinde yüksek çıkmasının sebebi yukarıda bahsettiğimiz nedenlere ek olarak toplumumuzda alt üriner sistem yakınması olan hastaların ekonomik ve sosyal nedenlerden dolayı doktora çok ileri dönemde başvurmalarına bağlı olabilir. Bu geç başvuru sonucunda prostatın iyi huylu hastalığı olan hastalarda; yüksek prostat hacmi, artmış rezidüel idrar miktarı, prostatik inflamasyon ve prostatik mikroenfarkt gibi nedenler serum total PSA değerinde artışa yol açabilir. Bu sonuçlar bize serum total PSA ölçümünün prostat kanseri tanısında tek başına yeterli olamayabileceğini ve çoğu zaman ek tanı yöntemlerine gereksinim duyulabileceğini düşündürmektedir.

Prostat rektal inceleme ve serum total PSA değerinin birlikte değerlendirilmesinin, prostat kanserinin öngörüsünde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (35). Serum total PSA değeri, prostat kanseri için PRİ'nin pozitif öngörü değerini arttırmaktadır (31,36,37). Bu iki parametrenin birlikte değerlendirildiği durumda prostat kanserinin yüksek oranda tanınabildiği değişik çalışmalar ile ortaya konulmuştur (31,37,38). Serum total PSA değeri ve PRİ yöntemleri tek tek değerlendirildiğinde prostat kanserinin sırasıyla %18 ve %45 oranında tanınmadığı bulunmuştur (31). Schroder ve ark. (37) bu oranları %17 ve %56 olarak bildirilmişlerdir. Bu iki yöntemin birlikte kullanılmasının serum total PSA değeri <4 ng/ml olan hastalarda prostat kanserinin tanınma oranını arttırdığı bildirilmiştir (39,40). Bizim sonuçlarımıza göre, serum total PSA değeri ve PRİ bulguları tek tek değerlendirildiğinde, prostat kanseri saptanan hastalarımızda sırasıyla %35,6 ve %63 oranında bu hastalığın tanınamayacağı görülmektedir. Bu sonuçlarımız literatür sonuçları ile karşılaştırıldığı zaman yüksek çıkmıştır. Çünkü prostat kanseri saptanan hastalarımızın çoğunda normal olmayan PRİ bulguları ve yüksek serum total PSA değerleri saptanmıştır. 4–10 ve >10 ng/ml serum total PSA değer aralığında normal olmayan PRİ bulguları saptanan hastalarda, normal PRİ bulguları saptanan hastalara göre daha fazla oranda prostat kanseri saptandığı görülmektedir. Ayrıca, prostat kanseri saptanan hasta grubunda,

serum total PSA değeri arttıkça, normal olmayan PRİ bulguları oranının arttığını bulduk. Bu sonuçlar, normal olmayan PRİ bulgularına sahip olan hastaların çoğunluğunun, serum total PSA değeri >4 ng/ml olan hasta grubu olduğu görüşümüzü desteklemektedir.

Tablo 21’de PRİ bulguları normal olan ve olmayan hastalarda serum total PSA değer aralıklarına göre prostat kanseri saptanma oranları ile ilgili değişik çalışmaların sonuçları (32), çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırılmıştır

Tablo 21. Bazı çalışma sonuçları ve sonuçlarımızın karşılaştırılması

	Kanser yakalama şansı (%)			
	PSA<4 ng/ml		PSA>4 ng/ml	
	-PRİ	+PRİ	-PRİ	+PRİ
Cooner ve ark. (1990)	9	17	25	62
Hammerer ve ark. (1994)	4	21	12	72
Ellis ve ark. (1994)	6	13	24	42
Catalona ve ark. (1994)	-	10	32	49
Schroder ve ark. (1998)	-	13	-	55
Bizim sonuçlarımız	-	-	16	70

PSA: Prostat spesifik antijen, **PRİ:** Prostat rektal inceleme.

Serum total PSA değeri <4 ng/ml, 4-10 ng/ml, >10 ng/ml olan hastalarda prostat kanseri saptama şansı %2-28, %25 ve %50-66 olarak bildirilmiştir (32,41-43). Bizim sonuçlarımız sırasıyla %1, %11 ve %51 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, PRİ bulguları normal olan, serum total PSA değeri <4 ng/ml, 4-10 ng/ml ve >10 ng/ml olan hastalarda ise sırasıyla %12, %0,5 ve %26 oranında prostat kanseri saptanmıştır. Özen ve ark. (44) serum total PSA değeri 4-10 ng/ml ve PRİ bulguları normal olan hastalarda yaptıkları biyopsilerde %7,5 oranında kanser saptamışlardır. Akdaş ve ark. (45), aynı serum total PSA değer aralığında yer alan ve PRİ bulguları normal olan ve olmayan hastalarda yapılan biyopsi örneklerinde %17 oranında kanser saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, bu kriterlere uyan hastalardaki oranımız %11’dir. Literatür sonuçları ile karşılaştırıldığı zaman,

serum total PSA değeri <4 ng/ ml olan hastalardaki kanser oranımızın düşük oluşu ile ilgili kesin bir yargıda bulunmak için bu serum total PSA değer aralığındaki hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile araştırılması gerektiğine inanıyoruz. Gerek bizim çalışmamızda, gerekse ülkemizden yayınlanan ve yukarıda belirttiğimiz diğer çalışmalarda biyopsi sonrası kanser saptama oranları literatür sonuçlarına göre düşük çıkmıştır. Toplumumuzdaki erkeklerde yaşa bağlı serum total PSA değerinin genel olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (30). Bu duruma yol açabilecek daha önce belirttiğimiz nedenlere ek olarak, Özen ve ark. (44) çalışmasında belirttiği gibi ırksal ve coğrafi özelliklerin bu duruma yol açabileceği kanısındayız. Ülkemizde serum total PSA değerinde yükseklik saptanan hastalarda biyopsi kararını verirken birçok ürolog zorlanmaktadır. Çünkü yüksek serum total PSA değeri ile başvuran hastalara prostat biyopsisi yapıldığı zaman genellikle prostatın iyi huylu hastalığı lehine patoloji sonuçları ile karşılaşılmaktadır. Ancak serum total PSA değeri yüksek olan hastalarda kanser saptama oranlarımızın düşük olması bizi biyopsi yapmayı düşünmekten vazgeçirmemelidir. Bu hasta grubunda aksi ispatlanıncaya kadar prostat kanseri riski olduğu her zaman akılda tutulmalıdır.

Kliniğimizde, PRİ bulguları normal olmayan ve/veya serum total PSA değeri 4 ng/ml üzerinde saptanan her hastaya başka bir kritere gerek duymadan prostat biyopsi işlemi uygulanmaktadır. Ancak PRİ bulguları normal olan ve serum total PSA değeri 4-10 ng/ml olan hasta grubunda gereksiz biyopsi işleminden kaçınmak için PSAD ve s/t PSA'nın parametreleri göz önünde tutulmaktadır. Catalona ve ark. (46) toplam PSA değeri 4-10 ng/ml aralığında olan olgularda s/t PSA sınır değerinin 0,25 olarak kabul edilmesi durumunda kanser saptanması için duyarlılığın %95, özgüllüğün ise %20 olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre yazarlar sınır değer 0,25 belirlenmesi durumunda kanserlerin %95'inin saptanabildiğini ve gereksiz biyopsilerin %20 oranında azaltılabildiğini belirtmişlerdir. Pelzer ve ark. (47) ise s/t PSA sınır değerini 0,15 olarak kabul ettiklerinde total PSA seviyesinin 2,6-4,0 ng/ml aralığında olduğu prostat kanserli hastaların %22,6'sında total PSA seviyesinin 4,1-10 ng/ml aralığında olduğu prostat çalışmada kanserli hastaların ise %32,5'inde tanı koyulabileceğini ortaya koymuş ve kanser saptanması yönünden s/t PSA değeri 0,15'ten küçük ve büyük olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunduğunu açıklamışlardır. Turgut ve ark. (48) yaptığı çalışmada s/t PSA için sınır değer 0,15 alınmış kanser saptanmasına yönelik duyarlılık %56,2, özgüllük %63,6, PKD %36,1 ve NKD %79,8 olarak hesaplanmıştır. S/t PSA; her iki hastalığın ayırımında ve yanlış pozitif sonuçların (negatif biyopsilerin)

giderilmesinde kullanılmaktadır. Sınır değeri genellikle 0,15-0,25 alınmakla beraber bu değer konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (49). PSA değeri 4,0-10,0 ng/ml olan benign gruptaki 129 hastanın 102 (%79,1)'sinin s/t PSA oranı $\leq 0,25$ 27 (%20,9)'sinin s/t PSA $>0,25$ malign gruptaki 16 hastanın 16 (%100) sinin s/t PSA oranı $\leq 0,25$ olup s/t PSA $>0,25$ olan hasta yoktur. PSA değeri 4-10 ng/ml olan hasta grubu için s/t PSA oranı eşik değeri 0,25 alındığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda prostat kanseri saptanan hastalarda s/t PSA, prostat kanseri saptanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük çıkmıştır; benign grupta ortalama değer 0,18 malign grupta ise 0,13 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamıza göre total PSA 4-10 ng/ml s/t PSA oranı duyarlılığı %100, özgüllüğü %20, PKD %13, NKD %100, doğruluk %29 olarak saptanmıştır. Total PSA 10 ng/ml üzerinde s/t PSA oranı duyarlılığı %82, özgüllüğü %13, PKD %50, NKD %42, doğruluk %49 olarak saptanmıştır. ROC testi yapılarak bulunan 0,095 ng/ml eşik değerinin duyarlılığı %40 iken özgüllüğü %87, pozitif kestirim değeri %62, negatif kestirim değeri %74, doğruluğu %71 olarak bulunmuştur.

Prostat spesifik antijen düzeylerindeki artış yaşlanmayla birlikte görülme sıklığı artan benign prostat hiperplazisine bağlı olarak da meydana gelebilmektedir. Bu nedenle kansere bağlı olarak görülen PSA düzeyindeki artışla benign prostat hiperplazisi ile görülen artışı ayırt etmeye yönelik olarak görülen PSA dansitesi kullanılmıştır (50). PSAD; serum total PSA değerinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine oranıdır. İlk zamanlarda PSAD'nin sınır değeri $\geq 0,15$ ise prostat biyopsisi yapılması gerekliliği savunulmuşsa da, son yıllarda PSAD'nin prostat kanserinin, prostat'ın iyi huylu hastalıklarından ayırımında, serum total PSA değerine göre üstünlüğü olmadığını belirten yayınlarda bulunmaktadır (45,50,51). Bazinet ve ark. (52) tPSA değeri 4,0-10,0 ng/ml aralığındaki hastalarda PSAD için en uygun sınır değer 0,15 olduğunu bildirmişlerdir. Boulos ve ark. (53) ise kanser saptama oranını, PSAD sınır değeri olarak kabul edilen 0,15'ten küçük hastalarda %22,8 söz konusu değerin 0,10'dan küçük olduğu durumlarda ise %9 olarak tespit etmişlerdir. Ancak yazarlar PSAD 0,15'ten küçük hastaların %80 yanlış pozitif sonuç çıkması nedeni ile tPSA'sı 4 ng/ml'den büyük olan ve PSAD 0,10'nun üzerinde olan her hastaya biyopsi yapılmasını önermişlerdir (48). Bir başka çalışmada Kefi ve ark. (54) PSAD sınır değeri olarak 0,15 kabul edildiğinde kanser saptama yönünden duyarlılığın %44, özgüllüğün ise %76 olduğunu bildirmişlerdir. Turgut ve ark. (48) yaptığı çalışmada PSAD için sınır değeri 0,15 olarak hesaplanmış buna göre kanser saptanmasına yönelik duyarlılık %64,4,

özgüllük %77,8, PPD %35,2 ve NPD %84,4 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda prostat kanseri saptanan hastalarda PSAD, prostat kanseri saptanmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır; benign grupta ortalama değer 0,24 malign grupta ise 1,10 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamıza göre total PSA 4-10 ng/ml, PSA dansitesi duyarlılığı %81, özgüllüğü %69, PKD %25, NKD %96, doğruluk %71 olarak saptanmıştır. Total PSA 10 ng/ml üzerinde PSAD duyarlılığı %99, özgüllüğü %25, PKD %58, NKD %96, doğruluk %63 olarak saptanmıştır. ROC testi yapılarak bulunan 0,165 ng/ml eşik değerinin duyarlılığı %93 iken özgüllüğü %59, pozitif kestirim değeri %54, negatif kestirim değeri %94, doğruluğu %70 olarak bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede PSAD belirlenen eşik değerine ait duyarlılık ve özgüllük s/tPSA için kabul edilen eşik değere ait duyarlılık ve özgüllüğe göre daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, tanımlanan indeksin prostat hacminin doğru olarak ölçülmesini gerektirmesi ve ilgili ölçümün tipik olarak biyopsi kararının verilmesini takiben gerçekleştirilen TRUS incelemesi sırasında yapılması PSAD klinik kullanımını sınırlandırmakadır (55).

Malign grupta, benign gruba göre prostat hacmi daha düşük ve malign grupta ortalama yaş 69 saptanmamıştır. Bu sonuçlarımıza göre, 65 yaş üzerinde ve 40-50 ml prostat hacmine sahip hastalarda serum total PSA değerinin yüksekliği prostat kanseri açısından daha anlamlı olarak değerlendirilebilir. Ancak 65 yaş altında ve 60 ml üzerinde prostat hacmine sahip hastalarda serum total PSA değer yüksekliği daha çok prostatın iyi huylu hastalıkları lehine düşünülebilir.

Transrektal ultrasonografi'nin; prostat kanseri tanısındaki katkısı tartışmalıdır. Amerikan Üroloji Derneği TRUS'un tanıdaki özgüllüğünü %77, rektal muayenenin ise %57,9 olarak bulunmuştur (56). Nesbitt ve ark. (57)'da TRUS'un tanısal duyarlılığının rektal muayeneden iki kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Babaian ve ark.(58)'ında olduğu gibi her iki yöntemin tanıda eşit duyarlılıkta olduğunu savunan çalışmalar da vardır. Güney ve ark. (59)'ının yaptığı çalışmada TRUS'un duyarlılığı %73, özgüllüğü %71, PKD % 60, doğruluk %72 olarak bulunmuştur. Sadece hipoeoik alanlardan alınan biyopsilerin sonucunda %25-50 arasında değişen oranlarda prostat kanserinin tanınamayacağı belirtilmiştir (60,61). Çalışmamızda, prostat kanseri saptanan hastaların %4,5'inde normal TRUS bulguları saptanmıştır. Bu oran bize sadece hipoeoik alanlar dikkate alınarak biyopsi yapmanın ciddi oranlarda prostat kanserinin atlanmasına neden olabileceğini bu yüzden de diğer anormal TRUS bulgularını bizi biyopsi alma

kararı üzerinde düşündürmesi gerektiği kanısındayız. Çalışmamızda,; TRUS'un prostat kanseri tanısındaki duyarlılığı %95, özgüllüğü %64 olarak bulunmuştur. Bu oranlar göz önüne alındığında TRUS'un prostat kanseri tanısında katkı sağlayabileceğini düşünüyor ve kliniğimizde rutin bir işlem olarak uyguluyoruz.

SONUÇLAR

Ocak 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında kliniğimize alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran ve TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan 395 hasta için malign ve benign prostat hastalıklarında total PSA, serbest/total PSA, PSA dansitesinin özgüllük ve duyarlılığını incelediğimiz retrospektif çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara varıldı:

- 1- Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı sırasındaki yaşları 50 ile 86 arasında olup bu hastaların yaş ortalaması 69'dur.
- 2- Çalışmamıza dahil edilen hastalardan biyopsisi benign olan (benign prostat dokusu, prostat hiperplazisi, kronik prostatit) hasta sayısı 261 (%66,1)'dir. Biyopsisi malign olan (prostat kanseri) hasta sayısı 134 (%33,9)'tür. Biyopsi sonucu benign olan hastaların yaş ortalaması 68,6 iken malign olan hastaların ise 69,3 olup anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).
- 3- Benign grup için total PSA ortalaması 13,68 ng/ml, malign grup için 55,8 ng/ml olup aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmıştır ($p<0,05$).
- 4- Benign grup için s/t PSA oranı ortalaması 0,18, malign grup için 0,13 olup aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmıştır ($p<0,05$).
- 5- Benign grup için PSA dansitesi ortalaması 0,24, malign grup için 1,10 olup aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmıştır ($p<0,05$).
- 6- Benign grup için prostat hacmi ortalaması 66,29 cc, malign grup için 51,55 cc olup aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmıştır ($p<0,05$).

- 7- Total PSA eşikdeğer 4,0 ng/ml alındığında duyarlılık %97 iken özgüllük %9, pozitif kestirim değeri %33, negatif kestirim değeri % 88, doğruluk %39 olarak bulunmuştur.
- 8- Total PSA 4-10 ng/ml olan hastalarda PSA dansitesi 0,15 ng/ml/cc olarak alındığında duyarlılığı %81, özgüllüğü %69, PKD %25, NKD %96, doğruluk %71 olarak saptanmıştır. Total PSA 10 ng/ml üzerinde PSA dansitesi duyarlılığı %99, özgüllüğü %25, PKD %58, NKD %96, doğruluk %63 olarak saptanmıştır.
- 9- Total PSA 4-10 ng/ml olan hastalarda s/t PSA oranı 0,25 olarak alındığında duyarlılığı %100, özgüllüğü %20, PKD %13, NKD %100, doğruluk %29 olarak saptanmıştır. Total PSA 10 ng/ml üzerinde s/t PSA oranı duyarlılığı %82, özgüllüğü %13, PKD %50, NKD %42, doğruluk %49 olarak saptanmıştır.
- 10- ROC analizi yapılarak total PSA için en anlamlı eşik değer 10,15 ng/ml olup, duyarlılık %86 iken özgüllük %60, pozitif kestirim değeri %52, negatif kestirim değeri %89, doğruluk %69 olarak hesaplanmaktadır.
- 11- ROC analizi yapılarak PSA dansitesi için en anlamlı eşikdeğer 0,165 ng/ml olup bu değer için duyarlılık %93 iken özgüllük %59, pozitif kestirim değeri %54, negatif kestirim değeri %94, doğruluk %70 olarak bulunmuştur.
- 12- ROC analizi yapılarak s/t PSA için en anlamlı eşik değer 0,095 hesaplanmış bu değer için duyarlılık %40 iken özgüllük %87, pozitif kestirim değeri %62, negatif kestirim değeri %74, doğruluk %71 olarak bulunmuştur.
- 13- PRİ değerlendirildiğinde duyarlılık %69 iken özgüllük %79, pozitif kestirim değeri %63, negatif kestirim değeri %83, doğruluk %75 olarak bulunmuştur.
- 14- TRUS değerleri için hesaplanan duyarlılık %95 iken özgüllük %64, pozitif kestirim değeri %58, negatif kestirim değeri %96, doğruluk %75 olarak bulunmuştur.

ÖZET

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2006-Ocak 2008 tarihleri arasında alt üriner sistem yakınmaları ile başvuran ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan 395 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastalar histopatolojik inceleme sonuçlarına göre; iyi huylu prostat hastalığı ve prostat kanseri saptanan olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grubun verileri karşılaştırılmıştır. Histopatolojik inceleme sonucunda, 261 (%66,1) olgu prostat kanseri değildi, 134 (%33,9) hasta prostat kanseriydi. Serum total prostat spesifik antijen yüksekliğinin (>4 ng/ml) ve normal olmayan parmak ile rektal inceleme bulgularının pozitif öngörü değerleri sırasıyla %33 ve %63 olarak bulunmuştur. Prostat kanseri grubunda; prostat spesifik antijen dansitesi anlamlı olarak yüksek, serum serbest prostat spesifik antijeninin total prostat spesifik antijene oranı düşük çıkmış ve %95,5 oranında normal olmayan transrektal ultrasonografi görüntü bulguları saptanmıştır. Ülkemizde serum total prostat spesifik antijen değeri tek başına iyi ve kötü huylu prostat hastalıklarının ayırımında yeterli değildir. Çünkü bizim hastalarımız, batılı toplumlara göre daha yüksek serum total prostat spesifik antijen değerine sahiptir. Biyopsi öncesinde bu durum akılda tutulmalıdır. Diğer prostat spesifik antijen parametreleri ve tanı yöntemleri ayırıcı tanı için kullanılabilir. Bu nedenle başlangıç döneminde, serum serbest prostat spesifik antijeninin total prostat spesifik antijene oranı, prostat spesifik antijen dansitesi, transrektal ultrasonografi ve prostat rektal inceleme, serum total prostat spesifik antijen değeri ile beraber değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Prostat biyopsisi, prostat spesifik antijen, prostat kanseri

**THE RESEARCHING OF BLOOD TOTAL AND FREE PROSTATE
SPECIFIC ANTIGEN, FREE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN TO
TOTAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN PROPORTION, PROSTATE
SPECIFIC ANTIGEN DENSITY OF SENSITIVITY AND SPECIFICITY
IN MALING AND BENING PROSTATE DISEASE**

SUMMARY

In our study 395 patients who applied between january 2006 and january 2008 to trakya university school of medicine department of urology with lower urinary tract symptoms and who underwent prostat biopsi with transrectalultrasonography have been analyzed retrospectively.

Patients have been classed by the results of histopathological analyzes into two groupes; bening prostat diseases and prostat cancer. Data of both groupes were compared. By the results of histpathological analyzes, 261 (66,1%) cases had no prostat cancer, 134 (33,9%) patients had prostat cancer. Positive predictive values of high level prostate specific antigen and abnormal digital rectal examination foundings were respectively 33% and 63%. In the group of prostat cancer patients, dansity of prostate specific antigen was significantly high, the proportion of blood free prostate specific antigen to total prostate specific antigen was low and 95,5% abnormal transrectalultrasonography images were found. In our country blood total prostate specific antigen level isn't sufficient for the differentiation of benign or malign prostat diseases alone. Because our patients have higher blood total prostate specific antigen levels according to western populations. It must be considered before biopsy. Other prostate

specific antigen parameters and diagnosis methods could be used for the differential diagnosis. However, at first the proportion of blood free prostate specific antigen to total prostate specific antigen, density of prostate specific antigen, transrectal ultrasonography and digital rectal examination, must be evaluated with blood total prostate specific antigen level.

Key words: Prostat biopsy, prostat specific antigen, prostat cancer

KAYNAKLAR

1. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AL (çeviri: M. Tunc). Prostat kanserinin epidemiyolojisi, etyolojisi ve önlenmesi. Anafarta MK, Yaman MU (Editörler). Campbell's Urology'de. 8. baskı. Ankara: Öncü Basımevi;2005:3001-221.
2. Anafarta K, Göğüş O, Beduk Y, Arıkan N. Temel Üroloji. Ankara; Güneş Kitabevi; 1998:726-51.
3. İnci O. Ürogenital tümörleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1995:105-34.
4. Tanagho EA, McAninch JW (çeviri: F. Vatandaşlar). Prostat neoplazileri. Kazancı G (Editör). Smith Genel Üroloji. 14. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri;1999:392-434.
5. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ (çeviri: M. Tunç). Prostat kanserinin tanısı ve evrelendirilmesi. Anafarta MK, Yaman MU (Editörler). Campbell's Ürology'de. 8. baskı. Ankara: Oncu Basımevi;2005:3055-64.
6. Catolona W. PSA prostat kanserinde hala yararlı bir belirteç midir? 7. Ankara, Üroonkoloji Kursu. Kongre Gazetesi;2005 Eylül 25; s.2.
7. Anıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001:334-6.
8. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ (çeviri: B. Semenci, B. Turna). Alt üriner sistem ve erkek genital sisteminin anatomisi. Anafarta MK, Yaman MU (Editörler). Campbell's Urology'de. 8. baskı. Ankara: Oncu Basımevi;2005:41-70.
9. Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Co;2007:3001-221.
10. Babaian RJ, Grunow WA. Reliability of Gleason grading system in comparing prostate biopsies with total prostatectomy specimens. Urology 1985;25(6):564-7.

11. Lowe FC, Gilbert SM, Kahane H. Evidence of increased prostate cancer detection in men aged 50 to 59: A review of 324,684 biopsies performed between 1995 and 2002. *Urology* 2003;62(6):1045-9.
12. Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). *Smith's general urology*. 15th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies; 2000:399-421.
13. Kirk D. *International handbook of prostate cancer*. 2nd ed. Glasgow: Euromed Communications Ltd;2002:13-93.
14. Aihara M, Lebovitz RM, Wheeler TM, Kinner BM, Ohori M, Scardino PT. Prostate specific antigen and Gleason grade: An immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* 1994;151:1558-64.
15. Groll R, Fleshner NE, Sugar L, Ezer D, Klotz L. Clinical significance of biopsy-derived primary Gleason score among radical prostatectomy candidates with Gleason 7 tumors. *Urol* 2002;59(4):551-4.
16. 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
17. Killi R, Hekimgil M. Prostat kanserinin radyolojik ve patolojik evrelendirilmesi. Çal Ç, Cüreklibatır İ (Editörler). *Prostat kanserinde tedavi'de*. İzmir: Deomed Medikal Yayıncılık;2003:39-70.
18. Dillioğlu Ö. Genitoüriner kanserlerde evrelendirme prensipleri. Kocaeli: Deomed Medikal Yayıncılık;2001:41-49.
19. Shinghal R, Terris MK. Limitations of transperineal ultrasound guided prostate biopsies. *Urol* 1999;54(4):706-8.
20. Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4.
21. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277(18):1445-51.
22. Stackhouse GB, Sesterhenn IA, Bauer JJ, Mostofi FK, Connelly RR, Srivastava SK, et al. p53 and BCL-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 1999;162: 2004-5.
23. Ravary V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Billebaud T, Delmas V, Meulemans A, et al. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urol* 1994;44(3):371-6.

24. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: A prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J Urol 2000;163:1155-60.
25. D'amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. Urol 2003;62(6):1063-7.
26. Erözenci A. Hormonal tedavinin fizyolojik dayanağı. Erözenci A (Editör). Prostat kanserinde tedavi'de. İstanbul: Es Yayınları;2003;58-61.
27. Bozkırlı İ. Benign prostat hiperplazisi. Bozkırlı İ (Ed). Yeni Üroloji 1999;371-91.
28. Hankey BF, Feuer FJ, Clegg LX. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality and survival rates. J Natl Cancer Inst 1999;91:1017-24.
29. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW. Prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer. Urol Clin North Amer 1997;24:299-306.
30. Uygur MC, Erol D, Çetinkaya M. The correlation between prostate-specific antigen and age. Eur Urol 1997;32:416-9.
31. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR. Comparison of digital rectal examination and serum prostatic specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter trial of 6630 men. J Urol 1994;151:1283-90.
32. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. Campbell's Urology. Walsh P, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (Ed). Eighth edition. Philadelphia, Saunders;2002;Vol 4, 3055-79.
33. Gibod LB. Rising PSA with a negative biopsy. Eur Urol 2001;40 (suppl 2):3-8 .
34. Ataus S. Prostat kanseri dışında PSA yükselmeleri; Erözenci A, Ataus S (Eds): Prostat spesifik antijen, Yeni Üroloji 2003;19-32.
35. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156-61.
36. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CR. Prostate cancer detection in a urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990;143:1146-52.
37. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90: 1817-23.

38. Stone NN, DeAntoni EP, Crawford ED. Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate specific antigen: Results of prostate cancer awareness week, 1989-1992. *Urology* 1994;44:18-25.
39. Coley CM, Barry MJ, Miller BA. Cancer statistics review 1973-1988. NIH publication no.1991;91-2789.
40. Coley CM, Barry MJ, Fleming C. Should medicare provide reimbursement for prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer? II. Early detection strategies. *Urology* 1995;46:125-41.
41. Babaian JR, Johnston DA, Naccarato W. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: Relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165:757-60.
42. Makinen T, Tammela TLJ, Hakama M. Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng/ml: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol* 2001;166: 1339-42.
43. Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng/ml combined with free to total ratio 20% or less: the AARAU experience. *J Urol* 2001;166:851-5.
44. Özen H, Aygün C, Ergen A. Combined use of prostate specific antigen derivatives decreases the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:610-3.
45. Akdaş A, Tarcan T, Türkeri L. The diagnostic accuracy of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, prostate specific antigen and PSA density in prostate carcinoma. *Br J Urol* 1995;76:54-6.
46. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM. Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
47. Pelzer AE, Volgger H, Bektic . The effect of percentage of free prostate specific antigen level on the prostate cancer detection rate in a screening with low PSA levels. *BJU Int* 2005;96:995-8.
48. Turgut A, Yılmaz Ö, Koşar P, Koşar U. Prostat kanserinin tanısında TRUS eşliğinde sistematik prostat biopsisinin rolü. *Yeni Üroloji Dergisi* 2007;3 (3):117-24.
49. Christensson A, Björk T, Nilsson O. Serum PSA complexed to alpha-1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-5.
50. Seaman E, Whang M, Olsson CA. PSA density. Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Amer* 1993;20:653-63.

51. Cookson MS, Floyd MK, Ball TP. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:1070-3.
52. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C. Prospective evaluation of PSAD and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994;43:44-52.
53. Boulos MTB, Rifkin MD, Ross J. Should Prostate Specific Antigen or Prostate Specific Antigen Density Be Used as the Determining Factor When Deciding Which Prostates Should Undergo Biopsy During Prostate Ultrasound. *Ultrasound Q* 2001;17:177-80.
54. Kefi A, İrer B, Özdemir İ. Predictive Value of the international prostate symptom score for positive Prostate Needle Biopsy in the low intermediate PSA range. *Urol Int* 2005;75:222-6.
55. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol* 2003;169:12-9.
56. Metlin C, Lee F, Drago J. Murphy, GP and Investigators of the American Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991;67:2949-58.
57. Nesbitt JA, Drago JR, Badalament, RA. Transrectal ultrasonography: Early experience with use as prostate cancer detection tool. *Urology* 1989;34:120-2.
58. Bababian RJ, Eschenbach AC, Miyashita H. Early detection for prostate cancer: Results and identification of high risk patient population. *Urology* 1991;37:193-7.
59. Güney S, Müslümanoğlu A, Atalay C. Prostat Kanserinin Tanısında PSA, TRUS ve TRUS Eşliğinde Prostat Biopsisinin Klinik Uygulamadaki Yeri. *Türk Üroloji Dergisi* 1998;24 (4):335-9.
60. Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994;151:99-102.
61. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;52:1520-5.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU
Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 04
	PROTOKOL ADI	Malign ve benign prostat hastalıklarında serum total, serbest PSA, serbest/total PSA oranı ve PSA dansitesinin özgüllük ve duyarlılığının araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. İrfan H. ATAKAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Üroloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	TÜTF Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		☐ Tek Merkez ☒ Çok Merkez ☐ Ulusal ☒ Uluslar arası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02 / 10	Tarih: 24.01.2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İrfan H. ATAKAN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Onur GÖZÜMOĞULLARI'nın tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin araştırmacıların kendileri tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi
ÜYELER	

Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	izinli
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	izinli
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	izinli
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırmaya ille ilişkisi

Ek 2