



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**Prostat Biyopsisi Yapılan Olgularda Patoloji Sonucunu Öngörmede
Serum ve İdrar CRP Seviyesinin Rolü**

Dr. Cihat Genç

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**Prostat Biyopsisi Yapılan Olgularda Patoloji Sonucunu Öngörmeye
Serum ve İdrar CRP Seviyesinin Rolü**

Dr. Cihat Genç

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Erkan Erkan**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜRLER

İki bin onsekiz baharında başlayan ‘Samatya Günlüğü’nün sonuna gelmiş bulunmaktayım. Rüzgar gibi geldi, fırtına gibi geçti bu süreç. Yazdığım bu satırlar Samatya Günlüğü’nün son sayfası maalesef; ne acı anılar, ne güzel anılar birikti bu sayfalarda ama geçti gitti. Peki yalnız mıydım, bu sayfaları doldururken tabi ki hayır. Koca bir ekip vardı arkamda şimdi onları anma zamanı geldi.

Öncelikle eğitimimde büyük katkıları olan hocalarım; başta eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Hikmet Köseoğlu, tez danışmanım Doç. Dr. Erkan Erkan, klinik idari sorumlumuz M. Gökhan Toktaş, değerli abilerim Doç. Dr. Musatafa Kadıhasanoğlu, Op. Dr. UğurYüçetaş, Op. Dr. Erkan Sönmezay, Op. Dr. Arman Çekmen, Op. Dr. Serdar Ogan, Op. Dr. Şaban Mimaroglu, Op. Dr. Bülent Mansuroğlu, Op. Dr. Vural Saçak, Op. Dr. Tunç Erdil, Uzm Dr. Hasan Rodoplu, Op. Dr. Suat Özkan, Op. Dr. Ziya Yıldırım, Op. Dr. H. Aytaç Ateş’e katkılarında dolayı çok teşekkür ederim.

Geri planda hep destek ekibim vardı; onlar ise hayatımdaki en değerliler; güzel dualarıyla hep arkamda olan canım annem merhume Esmihan Genç, canım babam Rızzık Genç abilerim Sedat Genç, Ali Genç, İsmail Genç, canım ablam Nesibe Genç, yengelerim Keriman Genç, Ebru Genç, eniştem Özcan Çokduy; hayatımıza güzellikleriyle renk katan yeğenlerim İzel Genç, Irmak Genç, Çınar Çokduy, Defne Genç, İskender Genç’e kucak dolusu ;

Bu süreci beraber paylaştığım asistan kardeşlerim var ki; beraber kah üzüldük kah güldük, Dr. Semih Aktaş, Dr. Emre Arı, Dr. T. Burak Bulut, Dr. Emre Yardımcı, Dr. M. H. Enes Aracı, Dr. Tural Miriyev, Dr. Hakan Eksik Dr. Mutlu Çakır, Dr. Mustafa Altıntaş Dr. Ömer Çavuşoğlu Dr. Ercan Fidan’a;

Dert ortaklarım eş kıdemlilerim Dr. Uğur Deliktaş, Dr. Ömer Akay, Dr. M. Özgür Yılmaz’a;

Uykusuz nöbetlerin paydaşları Hmş. Emre Bekler, Hmş. Yıldız Enük, Hmş. Özge Turan, Hmş. Aylin Kırçali Hmş. Helin Göçenoğlu, Hmş. Dilek Yılmaz, Hmş. Yasemin Demircioğlu Sert,

Hmş. Serpil Ece, Hmş. Yağmur Güteryüz, Hmş. Yasemin Küçük, Hmş Yakup Bodur, Hmş. Öznur Sarı, Hmş. Gülşen Özyurt Hmş Erkan Can, personellerimiz Mehmet Ali Aslan, Bedriye Bayraktar, sekreterimiz İrfan Civriz'e,

Bir kahve huzur sunan sorumlu hemşirelerimiz Hemş. Nejla Türk, Hmş. Elif Elmalı Hmş. Tuğba Denizhan, Hmş. Habibe Gündoğdu'ya

En kanlı ameliyatların paydaşları Hmş. Nazan Coruh, Hmş. Duygu Soytaş, Hmş Asım Büyükyonca, Hmş. Ferit Akti, Hmş. Fatmanur Süslü, Hmş. Mahsum Kaya, Hmş. Yunus Erdem, Hmş Muhammed Durmaz, Ameliyathan teknikerleri M. Fatih Karaman Şeyhmus Ünlü; ameliyathane personelleri Erkan Çiftçi, Ercan Satır, Engin Yıldız 'a,

Vaka konusunda her türlü nazımızı çeken Uzm. Dr.Tuncay Özgür, merhume Uzm. Dr. Nevin Eren, Uzm. Dr. Nedret Uslu'ya,

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Son olarak da büyük bir emekle hazırlanmış olan bu tezi;

Canım annem merhume

ESMİHAN GENÇ

ve

Sevgili ablam merhume

Uzm. Dr. NEVİN EREN'e ithaf ediyorum.

Saygılarımla
Dr.Cihat GENÇ



İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	9-10
TABLO LİSTESİ.....	11,
ŞEKİL LİSTESİ.....	12
Özet.....	13-14
Abstract.....	15-16
1-Giriş ve Amaç.....	17-18
2-Genel Bilgiler	
2.1 Prostat Embriyolojisi	19-20
2.2 Prostat Histolojisi.....	21-22
2.3 Prostat Anatomisi	23
2.3.1-Prostatın Komşulukları	23
2.3.2-Prostatın Arteryal Yapısı	24
2.3.3.Prostatın Venöz Yapısı	25
2.3.4.Prostatın Lenfatik Drenajı.....	25
2.3.5. Prostatın İnnervasyonu.....	25
2.4.Prostat Fizyolojisi.....	26-28
2.5 Prostat Kanseri.....	29
2.5.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	29
2.5.2 Etiyoloji.....	29
2.5.2.1 Aile Öyküsü ve Kalıtsal PCa.....	29
2.5.2.2 Germline mutasyon ve PCa.....	30
2.5.2.3 Risk Faktörleri.....	30
2.5.2.3.2 Metabolik Sendrom ve Obezite	30
2.5.2.3.3 Diyabet /Metformin	31
2.5.2.3.4 Kolesterol /Statinler.....	31
2.5.2.3.5 Diğer Faktörler	31

2.5.4 Sınıflandırma ve Evrelendirme.....	32
2.5.4.1 Gleason skoru ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 derece grupları.....	33
2.5.4.2 Lokalize ve Lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal nüks EAU risk grupları.....	34
2.5.5 Klinik Tanı	34
2.5.5.1 Dijital Rektal Muayene	34
2.5.5.2 Prostat Spesifik Antijeni.....	35-36
2.5.5.3 Biyobelirteçler.....	37
2.5.5.3.1 Kan Temelli Biyobelirteçler.....	37
2.5.5.3.2 İdrar biyobelirteçleri	37
2.5.5.4 Görüntüleme	38
2.5.5.4.1 Transrektal Ultrason.....	38
2.5.5.4.2 Manyetik Rezonans.....	38
2.5.5.5 Prostat Biyopsisi	39
2.5.5.5.1 Ultrason eşliğinde biyopsi	39
2.5.5.5.2. MRI hedefli biyopsi	39-40
2.5.6 Tedavi Modaliteleri	41
2.5.6.1 Ertelenmiş tedaviler	41
2.5.6.1.a .Aktif İzlem	41
2.5.6.1b ‘‘Watchful Waiting’’ Bekle Gör ve İzle.....	41-42
2.5.6.2 Radikal Prostatektomi (RP).....	42-43
2.5.6.3 Radyoterapi.....	43
2.5.6.4 Brakiterapi	44
2.5.6.5 Hormonaterapi	44
2.5.6.5.1 Testosteron düşürücü tedavi -Kastrasyon	44
2.5.6.5.2 Bilateral orşiektomi	45

2.5.6.5.3 LHRH Analogları	45
2.5.6.5.4 LHRH Antagonistleri	45
3.Kronik Prostatit.....	46-48
4.C-Reaktif Protein (CRP).....	48-49
5. Gereç ve Yöntemler.....	49
5.1. Çalışma Grubu	49
5.2 Dışlanma Kriterleri	50
5.3 Etik Kurul Onayı	50
5.4.İstatistiksel Analiz.....	50
6. Bulgular	51-55
7. Tartışma.....	56-62
8.Sonuç.....	63
9-Kaynakça.....	64-72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi

ASR: Yaşa Oranlı İndeks

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

BRCA: (*Breast Cancer Susceptibility Gene*) Meme Kanseri Duyarlılık Geni

CRP: C-Reaktif Protein

DRM: Dijital Rektal Muayene

EAU: (*European Association of Urology*) Avrupa Üroloji Derneği

FSH: Folikül Stimülasyon Hormonu

GS: Gleason Skor

GI: Gastrointestinal Sistem

GUS: Genitoüriner Sistem

IMRT: (*Intensity- modulated radiotherapy*) Yoğun modülasyonlu Radyoterapi

IGRT: (*Image -guided radiotherapy*) Görüntü Kılavuzlu Radyoterapi

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

KKL: Kallikrinler

LHRH: Lütenize Edici Hormon Uyarıcı Hormonu

LH: Lütenize Edici Hormon

MetS: Metabolik Sendrom

NIH: (*National Institute of Health*) Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü

PCa: Prostat Kanseri

PSA: Prostat Spesifik Antijeni

PZ: Periferal Zon

PV: Prostat Volümü

RP: Radikal Prostatektomi

RARP: (*Robot Assisted Radical Prostatectomy*) Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi

SV: Seminal Vezikül

UGS: Ürogenital Sinüs

VMAT RT: *Volumetrik Ark Ayarlı Radyoterapi*

TZ: Transizyonel Zon

TNM: Tümör Lenf Düğümü Metastaz

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Prostat Kanseri Risk Faktörleri

Tablo 2: Prostat Kanseri TNM Evrelendirmesi

Tablo 3: Prostat Kanseri ISUP Sınıflandırması

Tablo 4: Lokalize ve Lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal nüks EAU risk grupları

Tablo 5: Prostat Kanserinde Ertelenmiş Tedavilerin Karşılaştırılması

Tablo-6 NIH Sınıflaması

Tablo-7 Tüp Testi Sonıflaması

Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri ve komorbidite analizleri

Tablo 9: PCa, Kronik enfamasyon ve BPH grupları açısından komorbidite analizleri

Tablo 10: PCa, Kronik enfamasyon ve BPH grupları açısından PSA ve PV analizleri

Tablo 11: PCa, Kronik enfamasyon ve BPH grupları açısından serum ve idrar CRP değerlerinin analizleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pelvik taban Koronal Kesit Görüntüsü

Şekil 2: İnsan Prostatının Şematik Hali

Şekil 3: Prostatın Arteriyal Kanlanması Şematik Hali

Şekil 4: Prostatın Arteriyal Kanlanması

Şekil 5: Prostatın Venöz Kanlanması

Şekil 6: Prostatın Fizyolojik İşlevi

Şekil 7: Prostatın Histolojik Yapısının Şematik Hali

Şekil 8: PCa, Kronik enfamasyon ve BPH grupları açısından komorbidite analizleri

Şekil 9: PCa, Kronik enfamasyon ve BPH grupları açısından PSA ve PV analizleri

Şekil 10: PCa, Kronik enfamasyon ve BPH grupları açısından Serum ve İdrar CRP analizleri

Özet

Amaç: Erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olan prostat kanserinin kesin tanısı prostat biyopsisi ile elde edilen histopatolojik doku incelemesine dayanır. Çoğunlukla transrektal, bazen de transperineal yolla uygulanan prostat biyopsisi; hastada oluşturduğu psikolojik stresin yanısıra, hematüriden ürosepsise kadar uzanan geniş bir skalada çeşitli komplikasyon riskleri barındırır. Gereksiz prostat biyopsilerinden kaçınmak bu açıdan önemlidir. Buna yönelik olarak enflamatuvar bir belirteç olan CRP, lokal enflamatuvar sebeplerle yükselen (nonneoplastik kökenli) PSA artışlarına bağlı gereksiz prostat biyopsilerden kaçınmada faydalı olabilir. Bu hipotezden yola çıkarak, çalışmamızda prostat biyopsisi planlanan hastaların idrar ve serum CRP değerlerini karşılaştırmalı olarak değerlendirerek; olası patoloji sonuçlarını (BPH, kronik prostatit ve PCa) öngörmedeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 01/09/2023–31/01/2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji polikliniğine başvuran ve biyopsi uygulanan hastalardan; başvuru sırasında tam idrar tetkiki normal, serum total PSA değeri 2,5-10 ng/dl arasında olan, dijital rektal muayene bulgusu normal olan toplamda 251 hasta çalışmaya dahil edildi. Prostat biyopsisi öncesi CRP seviyelerini belirlemek için idrar ve kan örnekleri alındı, numuneler santrifüj edilerek -80 derecede saklandı; uygun serum ve idrar kitleriyle çalışıldı. Ardından hastalara uygun şartlarda TRUS-Bx uygulandı. Histopatolojik sonuçlara göre hasta grubu BPH, Kr.prostatit ve PCa olarak 3 gruba ayrıldı. Hasta gruplarına; komorbidite (HT, CVD, KOAH, DM vb.), BMI, sigara kullanımı, PSA, PV, idrar ve serum CRP değerleri açısından ölçüm ve değerlendirme yapıldı. Sonuçlar, istatistiki analiz ile değerlendirilerek gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular. Demografik özellikler ve komorbidite grupları ile CRP arasındaki ilişki incelendiğinde; serum ve idrar CRP değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Histopatolojik alt grup analizinde de (BPH, Kronik Enflamasyon, PCa); idrar ve serum CRP değerlerinin komorbidite, kilo, boy, BMI, sigara kullanımı ile ilişkili olmadığı görüldü ($p>0,05$), Üç grup içerisinde PV açısından anlamlı fark izlendiği halde ($P=0,00$) olup; PSA değerleri açısından bir fark izlenmedi. Üç çalışma grubu arasında serum ve idrar CRP değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, Prostat Ca şüphesine yönelik TRUS-BX ncesi İdrar ve Serum CRP değerleri, benign veya malign patoloji sonuçlarını n görmede ek bir fayda sağlamamaktadır. Yine de, gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile desteklenen daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: serum CRP, İdrar CRP, Prostat Biyopsisi, Prostat Kanseri, Kronik Enflamasyon



Abstract

Aim: The definitive diagnosis of prostate cancer, which is the second most common cancer in men, is based on histopathological tissue examination obtained by prostate biopsy. Prostate biopsy, which is mostly performed transrectal and sometimes transperineally, carries risks of complications in a wide scale ranging from hematuria to urosepsis, as well as the psychological stress it causes in the patient. It is important in this respect to avoid unnecessary prostate biopsies. In this regard, CRP, an inflammatory marker, may be useful in avoiding unnecessary prostate biopsies due to local inflammatory (nonneoplastic origin) PSA increases. Based on this hypothesis, we aimed to determine its role in predicting the probable pathology outcomes (BPH, Chronic Prostatitis and PCa) by comparative evaluation of urine and serum CRP values in patients planned for prostate biopsy.

Material and Methods: Among the patients who had applied to the Urology Polyclinic of Istanbul Training and Research Hospital between 01/09/2021 and 31/01/2023 and undergone biopsy; a total of 251 patients with normal urinalysis, serum total PSA value between 2.5-10 ng/dl, and normal digital rectal examination findings at admission were included in the study. Urine and blood samples were taken to determine CRP levels before prostate biopsy, samples were centrifuged and stored at -80°C; were studied with appropriate serum and urine kits. After that, TRUS-Bx was performed to the patients under appropriate conditions. According to the histopathological results, the patient group was divided into 3 groups as BPH, Cr. prostatitis and PCa. The groups were evaluated in terms of comorbidities (HT, CVD, COPD, DM, etc.), BMI, smoking, PSA, PV, urine and serum CRP values. Based on the statistical analysis of the findings, the groups were compared.

Results: When the relationship between demographic characteristics and comorbidity groups and CRP is examined; There was no significant difference in serum and urine CRP values ($p>0.05$). In the histopathological subgroup analysis (BPH, Chronic Inflammation, PCa); urine and serum CRP values were not associated with comorbidity, weight, height, BMI, smoking ($p>0.05$). Although there was a significant difference in terms of PV in the three groups

($P=0.00$); No difference was observed in terms of PSA values. There was no significant difference between the three study groups in terms of serum and urine CRP values.

Conclusion: According to the findings of our study, the urine and serum CRP values before TRUS-BX for the suspicion of Prostate Ca do not provide any additional benefit in predicting the results of benign or malignant pathology. However, larger and more comprehensive studies supported by advanced imaging methods are needed.

Keywords: serum CRP, Urine CRP, Prostate Biopsy, Prostate Cancer, Chronic Inflammation



Giriş ve Amaç

Prostat Kanseri (PCa) erkeklerde sık görülen kanser türlerinden biridir. Erkeklerde en sık tanı konulan 2. kanser türüdür. Yapılan çalışmalardaki verilere göre dünya genelinde yaklaşık 1,4 milyon PCa tanısı konulmuştur.(1-2).

Otopsi üzerinde yapılan sistematik derleme çalışmalarına göre PCa prevalansı <30 yaş %5 ; >79 yaş ta ise prevalans %59 olarak belirtilmiştir (4).

PCa insidansı bölgelere göre büyük farklılıklar gösterir. PSA testinin yaygınlığı ve yaşlı popülasyonun yüksek oluşundan dolayı; batı toplumlarında daha yüksek insidan oranları görülürken; Doğu ve Orta-güney Asya ülkelerinde düşük insidans oranları görülmektedir; ancak çalışmalara göre bu bölgelerde artış görülmektedir (2-3). Hastalığın insidansı ve evresinin dağılım şekilleri biyoloji, genetik faktör ve/veya yaşam şekline ek olarak tarama ve tanı konusundaki ulusal farklılıklara göre de değişiklik göstermektedir.

PCa'nın risk faktörleri içinde; genetik geçişli olmasıyla aile öyküsü, diyabet, metabolik sendrom, yüksek kolesterol seviyeleri, hormonal tedaviler gibi nedenler sıralanabilir.

PCa taraması ülkelere ve bölgelere göre farklılık gösterilmektedir. Populasyonda bireyler üzerinde taramalar yapıp; erken tanı konularak kansere bağlı ölüm oranlarının düşürmek ve erken tanı konularak gereksiz tedavi maliyetini düşürmek amaçlanmaktadır. PCa için kesin tarama kriterleri hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir (5).

Günlük pratiğimizde dijital rektal muayene (DRM) ve PSA seviyelerinin değerlendirilmesi yapıp, sonuçlarına göre gerekli durumda ek görüntüleme yöntemleri ile prostata yönelik biyopsi yapılarak patoloji sonucuna göre tanı konulmaktadır (6,7). Patoloji sonucuna göre risk durumu belirlenerek gerekli durumda ek görüntüleme yöntemlerine başvurarak hastanın tedavi protokolü belirlenmektedir.

Prostat kanseri teşhisi için human kallikrein-2, PCA 3, Prostat spesifik membran antijeni, nöroendokrin biyomarkerlar gibi bir çok belirteç kullanılmasına rağmen hiçbirisi PSA'ya alternatif olamamış ve geniş kullanım alanına ulaşamamıştır (8). Fakat prostat dokusuna spesifik bir belirteç olan PSA'nın düşük prostat kanseri spesifitesi birçok gereksiz biyopsiye neden olmaktadır (9). Bu yüzden prostat kanseri tanısı için daha spesifik ve sensitif yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Prostat biyopsisi öncesi, mevcut görüntüleme yöntemleri (mpMR vb.) ve

değerlendirmelerle klinik olarak net malign ve benign ayrımını yapabilecek bir parametre mevcut değildir (10).

PCa tanısına yönelik olarak TRUS-biyopsiler %-10-15 oranında DRM bulgularına göre yapılırken, çok yüksek oranda (%85-90) PSA yüksekliği veya serbest/total PSA oranında artış sebebi ile uygulanmaktadır. PCa, bazal membran bütünlüğünü bozarak PSA yüksekliğine yol açar. PCa dışında PSA'yı yükseltebilecek çeşitli durumlar vardır. Kateterizasyon, akut veya kronik enflamasyon, rektal olaylar vb ... Bu durumların TRUS Bx öncesi belirlenmesi gerekir. Bunların içinde özellikle kronik prostatit günlük üroloji pratiğinde sık görülebilen bir durumdur. Kronik prostatit klinik bir tanımlama olup hastaların günlük yaşamını ciddi şekilde olumsuz etkilemektedir (11). Sıklıkla klinik bulgular ile teşhis edilen kronik prostatit, bazen sadece TRUS-Bx sonucu olarak patolojik incelemede ortaya çıkar (12).

Enflamasyonun klinik belirtileri dışında laboratuvar analizlerinde de değerlendirilir ve bunun bir göstergesi olarak serum CRP (C-Reaktif Protein) değerine bakılır. Enflamasyonun değerlendirilmesi için bir belirteç olarak kullanılmaktadır (13). Ayrıca birçok organın kronik enflamasyon zemininden kanserli hücre oluşma mekanizması üzerinde durulduğundan CRP'nin kanser içinde bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Hücre hasarı üzerindeki mekanizmaların aktivasyonu ve kronik bir sürece girerek kanserleşmiş hücrelerin oluşması üzerinde durulmaktadır (14,15).

Alt üriner semptomlarına neden olabilecek prostatın benign patolojilerinde serumda artan CRP değerinin ise idrar numunesinde de artabileceği ve idrar numunesinde de CRP tayini yapılabileceği gösterilmiştir (16).

Bu çalışmamızda; 50-75 yaş arası PSA seviyesi 2,5-10 ng/dl olan prostat biyopsisi yapılmış olgularda işlem öncesi alınmış olan idrar ve kan örneklerindeki CRP değerinin nihai patolojik sonucu öngörmeye yeri var mıdır sorusuna yanıt aranmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda serum ve idrar CRP düzeylerinin patoloji sonucunu (BPH, Kronik Enflamasyon, PCa) öngörmesi amaçlanmış olup; bu hipoteze dayanarak gereksiz biyopsileri azaltarak;biyopsiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltacağını ortaya koymayı amaçlamaktayız.

GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Embriyolojisi

Erişkin prostatı tubulo-alveolar bir bezdir (17).Prostat türler arasında yapısal farklılıklar göstermektedir. Hindgut yapısından erişkin prostat yapısına erişme ulaşma sürecinin aydınlatılması 20.yy' a kadar sürmüştür.

Erken memeli embriyosu çift cinsiyete de farklılaşma potansiyeline sahiptir. Gebelik dönemde genetik olarak sağlam bireylerde bu süreç 4 farklı yapının etkisiyle belirlenir. Bunlar; Wolf Kanalı, Müllerian Kanal, Ürogenital Sinüs ve fetal gonad'dır.

İnsanlarda Wolf Kanalları 2-3 mm uzunluğundaki gebelik döneminin 25.-30. günlerinde gelişmeye başlar .Böbrek işlevi gören mezonefroz için boşaltım kanalları olarak görev yapar. Üreterler Wolf kanalından ayrılan bir divertikülünden oluşur ki kadınlarda Wolf Kanalının kalan tek kalıntısıdır. İnsanda embriyo 4-5 mm'e ulaştığında mezonefroz ve gonadları bağlamak üzere oluşan; hindgut (kaudal cloaca ya dönüşen yapı) meydana getirmek üzere uzar ve lümenli yapıya sahip olur.

Gebeliğin yaklaşık 6. haftasında müllerian kanal oluşur. Müllerian kanal ürogenital sırtın mezonefrik ve gonadal kısımları arasında; epitel örtü ile örtülü bir yarıktır. Wolf kanalına paralel olarak uzanır ve tüp oluşturmak üzere mezenkim boyunca uzanır. Gebeliğin 8. haftasında; Wolf kanalları arasında bulunan müllerian kanal müllerian tüberkülü oluşturan Ürogenital Sinüse'e ulaşır. (UGS.((ancak içine ilerlemez))

UGS 7-8 mm uzunluğunda olup; Kloak'ı rektal ve UGS ye bölen ürorektal semptomdan oluşur.

Erkek cinsiyetin oluşumu fetal testisten üretilen testosterondan etkilenir. Herhangi bir anomali durumunda kadın fenotipi meydana gelir.Testiste yer alan Sertoli hücrelerinden üretilen Anti-Müllerian hormon ile Müllerian Kanal geriler ve testisten üretilen androjenlerle Wolf Kanalı stabilize hale gelir.

Erkek cinsiyetinin farklılaşmasının ikinci kısmı Leyding hücrelerinde üretilen testosteron sayesinde olur. Bu süreç; testisi mezonefroza bağlayan tübülerdeki invazyonla beraber vaza efferentinin oluşumuyla gerçekleşir. Androjenik uyararla UGS ve dış genital yapıların erkek

cinsiyete evrilir. Bu süreç prostatik utrikülün oluşumu, labio-skrotal lobların kapanması, penis olumunu içerir.

Primitif prostat ilk olarak 5mm büyüklüğündeki insan embriyosunda görülmeye başlar ve UGS'nin Müllarian tüberkülünün bulunduğu yan kısımdan oluşmaya başlar. Mezenkimal doku ile tomurcuklanma ve lümen oluşumu başlar ve doğumla beraber tübül ve alveolar yapılar oluşur. Lüminal yapılar oluşmaya başladıkça içerisindeki apikal hücrelerinin bir kısmı polarize olur ve bir kısım salgı aktivitesini başlatır. Organın büyük bir kısmı düz kas hücreleri içeren stromal yapıdan oluşur, kanallar ve accini yapıları düz bazal epitel örtüsü ve uzun sütunlu salgı epitelinin lüminal tabakasıyla kaplıdır(18).Bazal ve lüminal hücreler sadece morfolojik olarak fonksiyonel olarakta farklılık gösterir. Farklı sitokeratin yapılarıyla da ayrılabilirler (bazal hücrelerde keratin 5-14; lüminal hücrelerde keratin 8-18 görülür)(19).

Prostatın gelişimi embriyoda UGS'den prostat tomurcuğunun oluşumuyla başlar ve cinsel olgunlukla tamamlanır.(11) insan fetusunda yaklaşık 10. Haftada ;ürogenital sinüs epitelinin katı epitel tomurcuklarının ürogenital mezenşimi çevrelemesiyle başlar((21-22)).Prostatik tomurcuk androjen etkisiyle prostatın lobar kısımlarını oluşturmak üzere ürogenital sinüs mezenşiminde solid epitel kordlarını oluşturmak için çoğalır((22-23-24-25)).

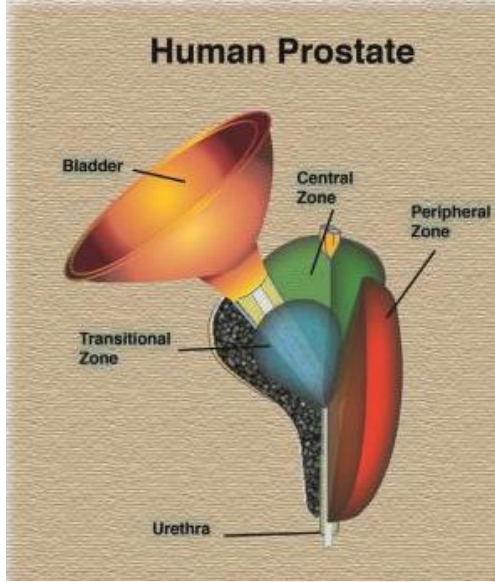
İnsanlarda prostat büyüklüğünde doğum sonrası ve ergenlik dönemi arasında anlamlı bir fark gözlenmez. Prostat sonraki yıllarda yavaşça büyümeye başlar. Androjenler prostatın büyümesine neden olurken aynı zamanda erişkin bir organ oluşmasını da sağlar. Genç erişkin döneminde androjen seviyelerinin en yüksek seviyelerde olduğu dönemlerde prostat kanserinden ve prostat büyümesinden dolayı bir problem gözlenmeyip; bu patolojilerin yaşlanma ve androjen seviyelerinin azaldığı dönemlerde gözlenmesi dikkati çekmektedir(26).

2.2 Prostat Histolojisi

Prostat erkek üretrasının hemen posterior ve mesane tabanında yer alan bir organdır. 30-50 tübüloalveolar bez içeren sekretuar özellikli fibromusküler stroma özelliğinde olan bir organdır

Prostatın yapısına bakıldığında %30 musküler ,%70 glanduler yapılardan oluşmaktadır. Glandular yapının duktus ve asiniler hücreleri kolumnar epitel ile kaplıdır. Prostatik duktuslar ,verumontanumla mesane boynu arasına yani prostat tabanına drene olurlar.Glanduler yapılar temel olarak prostatın posterior ve lateral kısmını oluştururken; fibromusküler yapılar anterior kısmını oluşturur. Prostat erkeklerdeki en büyük aksesuar bez olup birbirinden bağımsız 15-25 boşaltım kanalına açılan 30-50 tubuloalveoler bez içerir. Bu boşaltım kanalları üretraya açılır. Bezlerin yapısına bakıldığında ;tübüloalveolar bezler, esas olarak kollajen ve elastik lifler açısından zengin bağ dokusu iplikçikleri ile ayrılan düz kastan oluşan bir fibromusküler stroma içine gömülürler. Makroskopik olarak loblara ayrılabilir. Histolojik kesitlerde, üretranın prostatik kısmını çevreleyen üç bölgeyi ayırt etmek mümkündür. Periferik zonda kanalları üretraya açılmak için arkaya doğru uzanan büyük bezler vardır. Santral zon submukozal bezlerden oluşmuştur. Transizyonel zon ise mukozal bezler içerir.(şekil -1)

Prostatın salgı hücreleri(alveolleri), mukozanın bezin lümenine oluşturduğu papiller yapıları nedeniyle düzensiz yapıya sahiptir.. Epitel yapısı kübik epiteldir ve salgı hücreleri hafif asidofiliktir , salgı granülleri sitoplazmada görülebilir. Apikal sitoplazmanın alveollerin lümenine yaptığı küçük uzantıları salgı apokrin bezlerini oluşturur. Prostat salgısı; sitrik asit, fibrinolizin enzimi (semeni sıvılaştırmaya yardımcı olan enzim), asit fosfataz, bir dizi başka enzim ve lipid içerir. Prostattan salgı oluşumu ejakülatın ilk fraksiyonunu oluşturur. Prostatın salgı kanalları, kanalların üretra açıklığına yakın transizyonel epitele dönüşen kolumnar epitel ile döşelidir. Prostatın karakteristik bir diğer özelliği, salgı alveollerinde korpora amilasea içermesi ve bunlar yuvarlak eozinofilik cisimlerdir. Ortalama çapları yaklaşık 0.25 mm'dir (2 mm'ye kadar). Sayıları özellikle 50 yaştan sonra olmak üzere yaşla birlikte artar ve atık yapıların uzaklaşmasında görev alır yaşla beraber kalsifikasyona uğrayabilirler.



Şekil-1(27)

McNeal ; prostat'ı embriyolojik orijin,neden olabilecekleri patolojik lezyonlara ve glanduler yapıların üretradaki kanallarının yerine göre 3 bölgeye ayırmıştır (28).(Şekil-1)

1-Transizyonel Zon: Prostat glandular dokusunun %2-10'unu oluşturmasına rağmen fonksiyonel özelliği fazladır ve benign prostat hiperplazisi (BPH)'nin bu zondan meydana gelmektedir

2-Santral Zon: Prostat glanduler dokusunun %25'ini oluşturmaktadır ve ejakulat duktuslarının açıldığı bölgenin çevresini oluşturmaktadır.

3-Periferal Zon: Prostatik glandular dokunun%70'ni oluşturur ve bezin posterior ve lateralinde yer alır

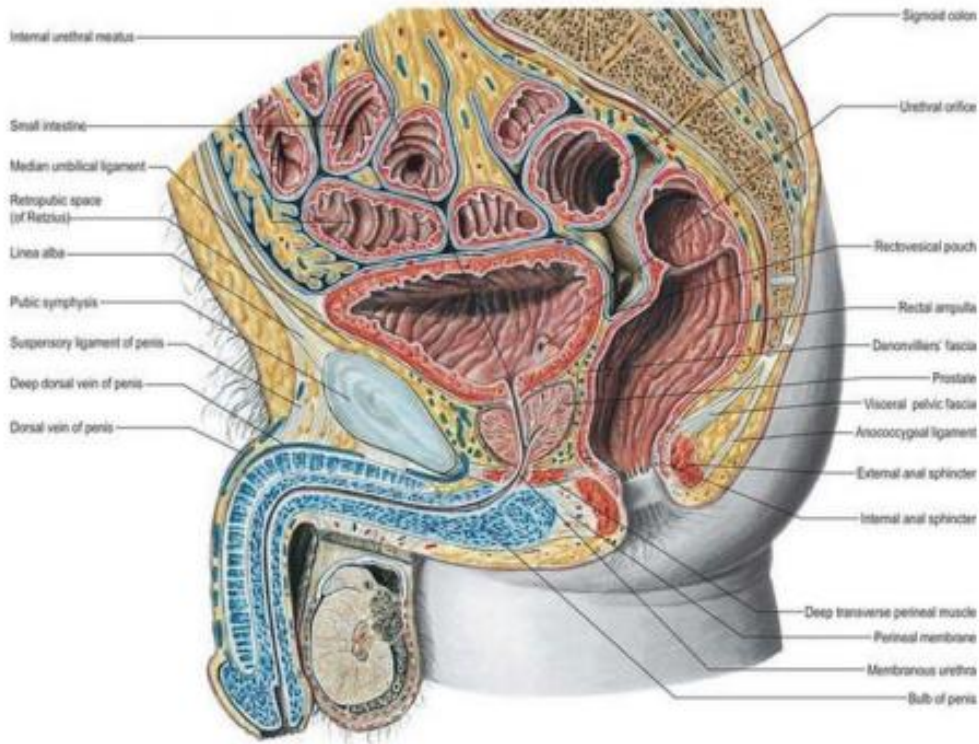
2.3 Prostat Anatomisi

2.3.1-Prostatın Komşulukları

Prostat mesane çıkımında yer alan ceviz büyüklüğündeki bir organdır; ve 3 ana temel hastalığın nedeni olmaktadır bunlar sırasıyla prostat kanseri (PCa), benign prostat hiperplazis (BPH) ve prostatit. Bundan dolayı da erkek sağlığı konusunda dikkat çeken organlardan biridir.

Prostat ile ilgili ilk anatomik konfigrasyonlar Andreas Vesalius'un erkek aksesuar bezler konusundaki eserine kadar uzanmaktadır(29).

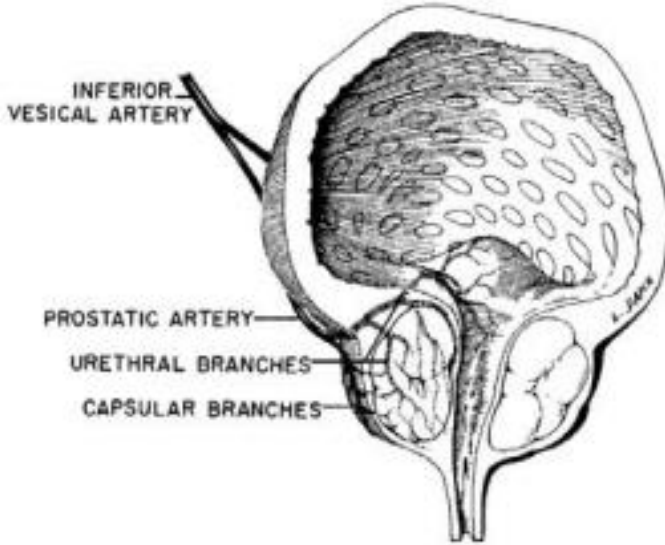
Prostat bezinin apeks kısmı inferiorda yer alır ve ürogenital diyaframın süperior fasyasının üst kısmında yer almaktadır. Prostat bezi 4 yüzeye sahip olup anterior, posterior ve iki adet inferolateral yüzeyden oluşmaktadır. Posterior yüzey rektumdan kendi kapsüllü ve Denovillier fasyasıyla ayrılmaktadır. Posterior yüzeye Vazdeferens ve seminal vezikül komşudur. Anterior yüzey dar ve konveks yapıya sahip olup; apeksten tabana doğru ilerler. Apeks kısmı ise puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe tutunur. Prostatik üretra prostatı anterioradan posteriora doğru delip anterosüperiorundan çıkmaktadır. (Şekil -2)



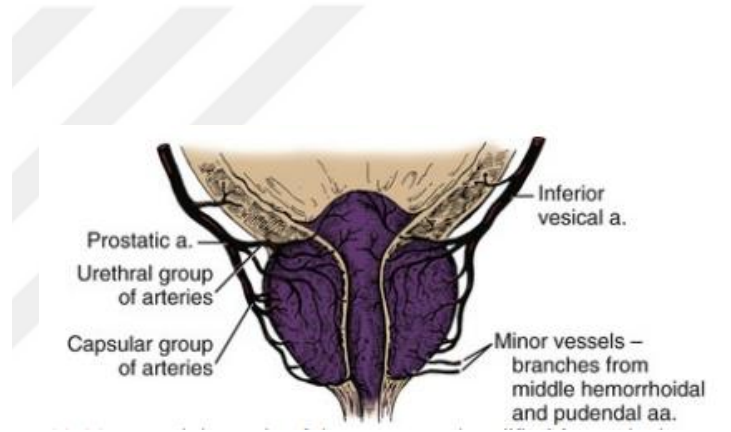
Şekil-2(30)

2.3.2-Prostatın Arteryal Yapısı

Prostatı besleyen arterler internal iliak arterin dalıdır ve bu dal inferior vezikal arterden köken alır(31).Bu arter iki ana dala ayrılarak birinci ana dal olan üretral arter, mesane boynuna saat 1,5,7,11 yönlerinde yaklaşıp girer(31). Prostatın ikinci ana dalı ise kapsüler arter olup kapsülün üstünde dallara ayrılır ve bu arterin büyük bir kısmı kavernoöz sinirlerle beraber yol alır . (Şekil-3)Prostatın posterolateralinde (nörovasküler yapı) ilerleyerek pelvik diyaframda sonlanır.



Şekil -3

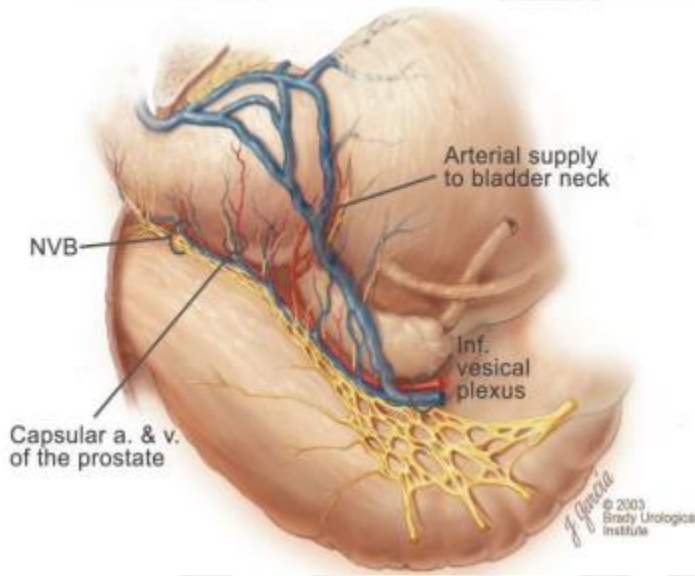


Şekil-4(32)

Arterial supply of the prostate. (Modified from Flocks RH: The arterial distribution within the prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. *J Urol* 37:527, 1937.)

2.3.3.Prostatın Venöz Yapısı

Periprostatik pleksus sayesinde prostatın venöz drenajı sağlanmaktadır.



Şekil-5

2.3.4.Prostatın Lenfatik Drenajı

Prostatın lenfatik drenajı öncelikli olarak obturator ve internal iliak lenf nodlarına olmak üzere ; daha az miktarda presakral veya eksternal iliak lenf nodlarına olur.

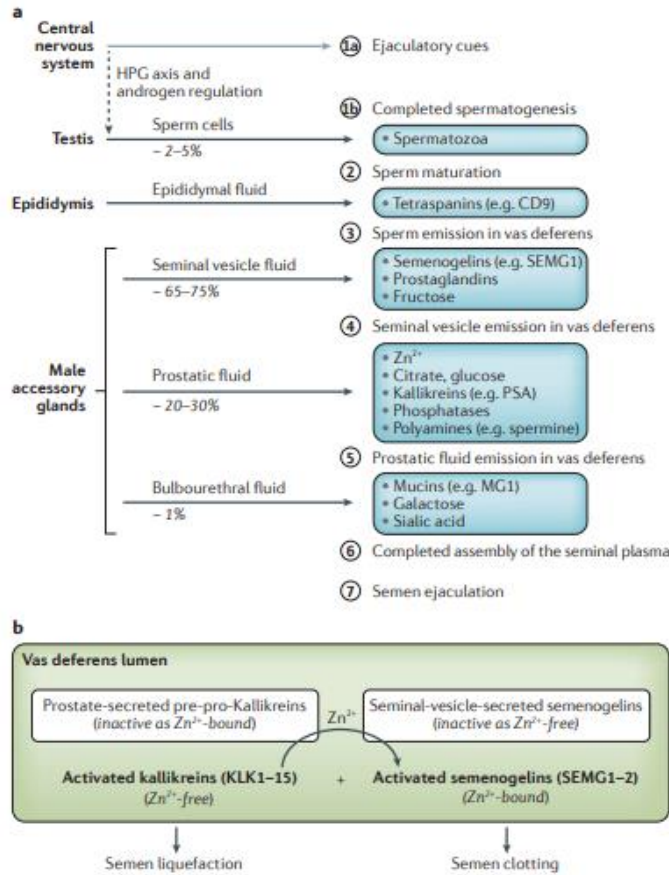
2.3.5. Prostatın İnnervasyonu

Prostat bezi sempatik ,parasempatik ve somatik olmak üzere farklı innervasyon ağına sahiptir(33).İnnervasyonu kavernöz sinirler ile pelvik pleksusutan sağlanır.Parasempatik sinirler prostat bezinin siner hücrelerinde sonlanarak sekresyonu uyarırlar.Sempatik sinir lifleri ise kapsül ve stromadaki düz kasları uyararak kasılmasını sağlar(34).

2.4. Prostat Fizyolojisi

Erkek üreme işlevi bir çok organın işlevselliği ve ürettikleri salgılarıyla gerçekleşir . Bunlar testis germ hücreleri,Sertoli hücreleri,Leyding hücreleri),epididim ve erkek aksesuar bez gibi organlardır(prostat,seminal vezikül.bulboüretal bez)(35,36).Şekil -5-.

Testisler germ hücrelerini oluşturukten aksesuar bezler semen oluşumunu sağlayan ana unsurları oluşturur. Örneğin kallikreinler (KKL)prostat bezi ;semenogelinler seminal veziküller tarafından oluşturulur. Zn^{+2} ve sitrat gibi önemli eser elementler ve spermin prostat epitelinden ,glikoprotein mürin MG1 bulboüretal bez tarafından üretilir(35).Erkek üreme sağlığında prostat kilit noktada katkı sağlar .Salgıladığı sıvılarla spermin aktivasyon ve kapasitasyonunda önemli rol oynar(35-36).



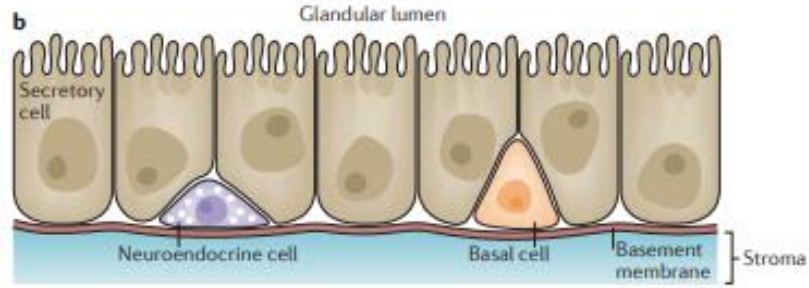
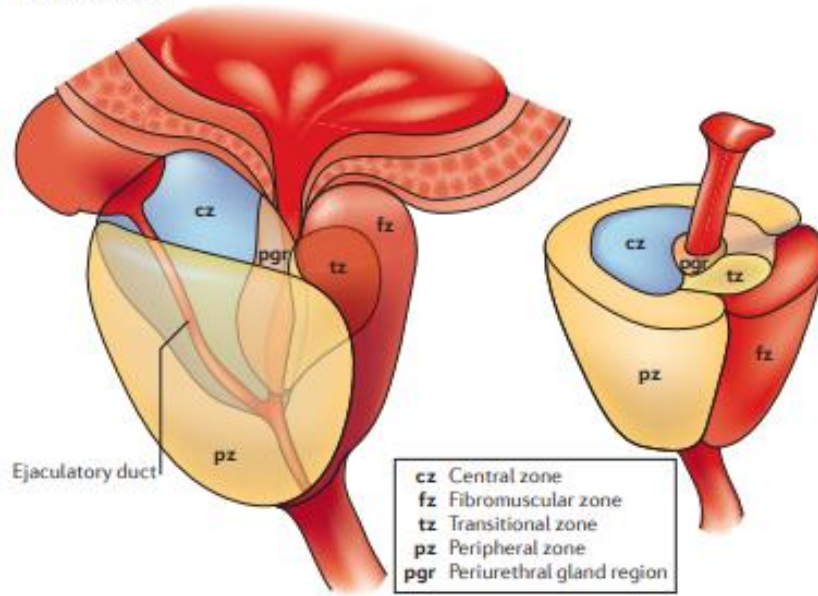
Şekil-6(34-35)

Prostat erkeğin ana aksesuar bezi olup; stroma ve epitel gibi iki ana yapıdan oluşur.Farklı sinyal yollarıyla prostatın olgunlaşması ve hemostazı sağlanır(37).Daha öncede belirtildiği gibi 3 ana zondan oluşur bunlar periferik ,transizyonel ve santral bölgelerdir. Şekil -6-Transizyonel zon

proksimal üretra ve ejakulat kanalları çevreler,santral zon ejakulat kanalları ve mesane tabanını,periferla zon ise apikal ana yapıyı,lateral ve posterior kısmı kapsar .Stromal yapı epitel hücrelerinin bölünmesi ,prostata hemostazının sağlanması ve gelişimi için gerekli sinyalleri ve ortamı sağlamaktadır (37).Epitel kısmı ise asıl salgı kısmını oluşturur ve ejakulatın yaklaşık 1/5 - 1/3 'lük kısmını oluşturur.(35-38)Prostat sıvısında üremeye destek sağlayan faktörler ;KLK -15 alt grup serin protez içerir ve KLK3 olarak adlandırılan PSA'yı da içerir(38).Sitrat enerji döngüsü olan Krebs döngüsünün bir ara metabolitidir((39);prostat epitelinde aktif olarak depolanan Zn^{+2} gibi önemli faktörle mekanik ve işlevsel olarak birbiriyle bağlantılıdır(40-41).

Semen sıvısının ph değeri yaklaşık 7,5 olarak değerlendirilir. Prostat sıvısının alkali yapısı semenin diğer kısımlarını asiditesini nötralize eder. Semene beyazımsı ,süte benzer rengi prostat sıvısı verir. Seminalvezikül ve diğer müköz bezler semene mukoid yapı kazandırır. Ayrıca prostat sıvısının yapısında bulunan pıhtılaşma enzimi ; semeni kadın genital yapısına tutunmasını sağlayan zayıf bir fibrin koagulum yapısı oluşumunda görev alır. Koagulum daha sonra prostatik profibrolizin tarafından meydana gelen fibrolizin tarafında çözünerek spermin hareketli hale gelmesi sağlanır.Bu şekilde prostatik sıvı; spermin fertilizasyona kadar korunmasını sağlar.

a Prostate zones



Şekil -7

2.5 Prostat Kanseri

2.5.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri en sık görülen kanser türlerinden biri olup; erkeklerde tanı konulan en sık ikinci kanser türüdür (3). 2020 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 1,4 milyon yeni prostat kanseri tanısı konulmuştur.(1-2)otopsi bazlı sistematik derleme çalışmalardan prostat kanseri prevalans değerleri <30 yaş %5 ;>79 yaş ta ise prevalans değeri %59 olarak belirtilmektedir(4).

PCa insidansı dünya genelinde coğrafik bölgelere göre farklı dağılım göstermektedir. En yüksek oranlar Avustralya /Yeni Zellanda ve Kuzey Amerika’da görülmektedir .(yaşa standardize edilmiş oran ((ASRs) 97,2-111.6 /100,000) Batı ve Kuzey Avrupa’da PSA değerlendirmesinin yaygın kullanılmasına bağlı olarak ASRs göre tanı konulma aralığı 85-94,9 olarak görülmektedir .Doğu ve Güney-Orta Asya ise en düşük insidans oranları görülmekte olup ASRs değeri 4,5-10,5 arasında değişmektedir ancak oranlar artmaktadır(42).Doğu ve Güney Avrupa’da ise oranlar düşük görülse de istikrarlı bir artış görülmektedir (2,3).

Ölüm oranlarına bakıldığında dünya genelinde coğrafik farklılıklar daha az görülse de ölüm oranının en yüksek Afrika kökenli popülasyonda olduğu ;ABD ve Orta Asya da ise ölüm oranının düşük olduğu görülmüştür(2).

2.5.2 Etiyoloji

2.5.2.1 Aile Öyküsü ve Kalıtsal PCa

Aile öyküsünün ve etnik kökenin PCa insidansı ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür(43,44).Yapılan çalışmalarda PCa’lı hastaların küçük bir kısmının kalıtsal PCa ile ilişkili olduğu görülmüş olup normal popülasyona göre 6-7 yıl daha erken başlangıçlı olduğu saptanmış ancak hastalığın klinik seyri konusunda anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir(43,45).

2.5.2.2 Germline mutasyon ve PCa

Genom yapısıyla ilişkilendirmiş çalışmalarda 100'den fazla bölgede PCa ile ilişkili olduğu görülmüştür (46,47). Klinik kohort çalışmalarında evreden bağımsız olarak prostat kanserinde germline mutasyon oranlarının %15-17 olduğu görülmüştür(48,49).

PCa'lı hastaların %15,6 sında; (BReast Cancer genes] BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN, ve TP53) patojenik varyantlar;%10,9 'unda DNA tamir genlerinde patojenik varyantlarla ilişkili bulunmuş olup en sık BRCA2 (4.5%), CHEK2 (2.2%), ATM (1.8%), and BRCA1 (1.1%) germline mutasyonları görülmüştür(48).

2.5.2.3 Risk Faktörleri

Eksojen bir çok çeşitli faktörlerin PCa ile ilişkisi olabileceği üzerinde durulmaktadır(50).

2.5.2.3.2 Metabolik Sendrom ve Obezite

MetS, hipertansiyon ve bel çevresinin genişliğinin(>102 cm) tekli etken olarak PCa ile ilişkili olabileceği ;ancak MetS kriterlerinin >3 olması durumuyla da ters ilişkili olduğu gözlenmiştir(51,52).

Yapılan çalışmalarda PCa 'nın obezite ile ilişkisi değişkenlik göstermiştir. Düşük riskli hastalıkla düşük ihtimalle görüldüğü ancak; yüksek riskli hastalıkla ilişkisi artış göstermiştir(53,54).

Obezite nedeniyle prostat gelişiminde ve onkogeneizde yer alan dolaşımdaki değişen metabolik ve hormonal yapıdan dolayı agresif PCa için bir risk faktörü olduğundan şüphelenilmektedir (55). Obezitenin ve fiziksel egzersiz yetersizliğiyle beraber insülin direnci oluşturmamasından dolayı yüksek insulin seviyesinin büyümeyi artıran bir hormon olması ve dolayısıyla kanser gelişimi , ilerlemesi için de bir risk oluşturmaktadır(57).

2.5.2.3.3 Diyabet /Metformin

Metformin kullanımı ile PCa arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda netlik kazanmış değildir ve Metformin kullananlarda PCa riskinin daha az olduğu gözlenmiştir(44);ancak yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda diabetik hastalarda metformin kullanımıyla ilişki bulunamamış olup koruyucu olarak da kullanılamayacağı belirtilmiştir(58).

2.5.2.3.4 Kolesterol /Statinler

14 prospektif çalışmayı içeren meta analize göre HDL ve LDL ile PCa ve yüksek riskli kanserle ilişkisi bulunamamıştır (52).Statin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda ilişki bulunamamıştır .Statinin koruyucu olarak kullanımının fayda sağlamayacağı görülmüştür (53).

2.5.2.3.5 Diğer Faktörler

Alkol	Çok fazla alkol tüketimi ve alkol tüketmeme durumunun PCa ile ilişkili görülmüştür(59).
Kahve	Kahve tüketiminin PCa riskini azalttığı görülmüştür(60).
Süt Ürünleri	Yüksek protein alımının PCa ,ile zayıf ilişkili görülmüş (61).
Yağ	Uzun zincirli omega-3 yağ asidinin tüketimiyle PCa arasında ilişki görülmemiştir(62).
Domates /likopen tüketimi	Metaanalizlerde likopen tüketiminin PCa insidansı üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür (63,64).
Et	Metaanalizlerde kırmızı et tüketiminin PCa ile ilişkisi görülmemiştir(65).
Fitoöstrojenler	Fitoöstrojen tüketimi düşük riskli PCa ile ilişkilli görülmüş(65).
Vitamin D	Yüksek ve düşük Vitamin D seviyesinin PCa ile ilişkili olduğu görülmüştür(66,67).
Vitamin E/Selenyum	Vitamin E ve Selenyum desteğinin PCa ile ilişkisi görülmemiştir(68).

Tablo-1

2.5.4 Sınıflandırma ve Evrelendirme

Prostat kanseri evrelemesi için için 2017 Tümör Lenf Düğümü Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır.(Tablo -2) Patolojik evreleme (pTNM) histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve klinik evre T1c ve T2 alt grupları hariç büyük çoğunlukla klinik TNM ile paraleldir.

T – Primer tümör
TX Primer tümör değerlendirilememiştir
T0 Primer tümör için kanıt yok
T1 Klinik olarak saptanamayan ve palpasyon ile tespit edilemeyen tümör
T1a Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden azında saptanmış olantümör
T1b Rastlantısal histolojik bulgu olarak doku örneklerinin %5'inden fazlasında saptanmış olan tümör
T1c Yüksek prostat spesifik antijen [PSA] seviyeleri nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde tespit edilmiş tümör
T2 Tümör prostat içine sınırlı ve palpe edilebilir
T2a Prostatın bir lobunun yarısı ve daha azında tümörün varlığı
T2b Prostatın bir lobunun yarısından fazlasında tümör var ancak her iki lobda tümör mevcut değil
T2c Her iki lobda da tümör invazyonu mevcut
T3 Tümör prostat kapsülünü aşmış
T3a Ekstrakapsüler yayılım (tek veya çift taraflı) mevcut
T3b Tümör seminal vezikül(leri) tutmuş olması
T4 Tümör seminal vezikül dışındaki diğer komşu organları da tutmuş: eksternal sfinkter, rektum, levator kaslar ve/veya pelvik duvar tutmuş olması
N - Bölgesel Lenf Düğümleri(1)
NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememiş

N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı mevcut değil
N1 Bölgesel lenf düğümü metastazı mevcut
M - Uzak Metastaz(2)
M0 Uzak metastaz mevcut değil
M1 Uzak metastaz
M1a Bölgesel olmayan lenf düğüm(ler)i var
M1b Kemik metastaz(lar)ı var
M1c Diğer alan metastaz(lar)ı var

(1) 0,2 cm'den büyük olmayan metastaz pNmi olarak tanımlanabilir (2) Birden fazla alanda metastaz varlığında en ileri kategori kullanılmalıdır. (p)M1c en ileri kategoridir.(Tablo-2)

2.5.4.1 Gleason skoru ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 derece grupları

Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 derece grupları, hastaların, tanıli prostat karsinomlarının davranışlarını daha iyi anlamalarını sağlarken, GS adenokarsinomlarını prognostik olarak çok farklı kategorilere ayırdı ve Tablo 3 'teki sınıflandırma oluşturuldu.

Gleason skoru	ISUP derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5

Tablo-3

2.5.4.2 Lokalize ve Lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal nüks EAU risk grupları

Tanımlamalar			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/mL ve GS < 7 (ISUP evre 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 ISUP evre 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP evre 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP evresi) T3-4 veya cN+
Lokalize			Lokalize ileri

GS = Gleason skoru, ISUP = International Society for Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti); PSA = prostat-spesifik antijen.(Tablo-4)

2.5.5Klinik Tanı

PCa klinik değerlendirmesi DRM (Dijital Rektal Muayene) ve PSA ile yapılsa da kesin tanı prostat biyopsisi sonucu histopatolojik değerlendirmeyle konur.

2.5.5.1 Dijital Rektal Muayene

DRM; tek başına PCa vakalarının yaklaşık %18 'ini PSA değerinden bağımsız olarak tanı koymada yardımcıdır (69).Anormal DRM v eve PSA değerinin artış gösterdiği durumların pozitif biyopsi ihtimalini iki katından fazla artırdığı görülmüştür(70).

2.5.5.2 Prostat Spesifik Antijeni

PCa tümör için bir belirteç olarak ilk asit fosfataz kullanılmış olsa da vücutta kemik, karaciğer gibi başka organ patolojilerinde de anormal değere sahip olabileceğinden kullanımı pek pratik olmamıştır.

PSA, seminal sıvıda bir gamma-seminoprotein olarak tanımlanmış(71). ve sonrasında PSA'nın prostat dokusundaki varlığını gösterilmiştir(72). PCa'lı hastaların serumunda PSA anlamlı yüksekliğinin varlığının gösterilmesi ile serum PSA değerinin prostat kanseri tanı ve tedavi takibinde önemli bir parametre olarak klinik kullanımda yerini almıştır.(73)

PSA, 237 aminoasitten oluşan bir glikoprotein olup ve semenin likefaksiyonundan sorumludur. PSA'nın molekülünü kodlayan gen 19. kromozom üzerinde yer alır.

PSA, proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır. PSA prostat glandlarında sentez edilir ve egzozitoz yolu ile salgılanarak seminal sıvıya geçer. Serumdaki konsantrasyonuna kıyasla çok yüksektir ve semendeki konsantrasyonu 0,5-2,0 g/l dir.(yaklaşık 1 milyon kat).

PSA prostat bazal membranını ve stromadan diffüzyon yolu ile lenfatik ve damarlara geçmektedir. PSA üretimi, ek olarak çok küçük oranlarda paraüretal ve perianal bezlerde de meydana gelir. PSA ayrıca meme dokusu, ter bezleri ve anne sütünde de bulunabilmektedir . Adrenal neoplazmlar, bazı böbrek kanserleri ve meme kanseri gibi malign dokularda PSA hafif yükseklikleri saptanabilir(74, 75).

Serum PSA; serbest (free), alfa-2 makroglobuline bağlı ve alfa-anti-kimotripsine bağlı olarak 3 farklı moleküler formda bulunabilmektedir.

PSA'nın vücuttaki görevi seminal vezükülde oluşan semenogelinin adlı proteinin proteolizini sağlamak ve seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmaktır. Semen likefaksiye etmesi ile fertilizasyonda da görev üstlenmektedir(76, 77).

PSA en yoğun konsantrasyonda prostat sıvısının prostatik lümen içerisine salınmasıyla en yoğun olarak burda bulunur ancak dolaşıma geçmesi prostat içinde bulunan bazı membranöz yapılar ile engellenir. Bu bariyerlerdeki hasar ise kan seviyesinde PSA değerinin artışına neden olur ve bu artışın bir çok nedeni bulunmaktadır.

Prostat dokusu içine PSA difüzyonunu sağlayan normal prostat yapısının bozulması sonucu serum PSA seviyelerinde artış meydana gelir. PSA yüksekliğinin en sık karşılaşılan nedenleri arasında BPH, PCa , prostatın enflamasyonu veya perine bölgesine travma gibi sebepler yer almaktadır (78).

Rektal muayene, sistoskopi, prostat biyopsisi, TUR-P gibi durumlarda da PSA seviyelerinde artış meydana gelir. PMR'de PSA seviyelerinde klinik anlamı olmayan artışa neden olmaktadır.

Ejakulasyon sonrası PSA düzeyinde artış meydana gelebilir ve hem total hem serbest PSA düzeylerinde artışa sebep olabilmektedir . Ejakülasyon sonrası PSA yüksekliği geçici olup 2-3 gün sonra normal değerlere ulaşabildiği görülmüştür.

PSA'nın bir serum belirteci olarak kullanılması PCa tanısı açısından çok önemli bir adım olmuştur ;(79).Klinik kullanımda PSA değeri prostat kanseri için çok sık kullanılan bir parameter olsa da ; PSA gerçekte kansere değil organa spesifik bir belirteçtir ve hiperplazik, neoplazik ve normal prostat epitel hücreleri tarafından üretilmektedir(80).

Standart bir PSA referans belirlemek mümkün değildir. Çünkü prostat kanser tanısı konan hastaların yaklaşık %20' isinde PSA değerleri 4 ng/ml değerinin altındadır. Eğer 4 ng/ml eşik değer olarak baz alınacak olursa hastaların büyük bir çoğunluğunda tanı atlanmış olacaktır. Gilbert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; PSA değeri 2,5-4,0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını %27,48 oranında görülmüş olup PSA değeri 4,0-10,0 ng/ml olan grupta ise %30,08 olarak görülmüş ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Prostat kanseri saptama oranı açısından PSA <2ng/ml ile 2-2,5 ng/ml değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiş olup prostat biyopsi endikasyonu için eşik değerin 2,5 ng/ml olması üzerinde durulmuştur(81).

.Bu durumdan dolayı PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, PSA velositesi, serbest PSA ve kompleks PSA gibi PSA türevlerine ihtiyaç duyulmuştur; ancak PSA , DRM ve TRUS'tan;kanseri öngörmede daha başarılı olduğu görülmüştür(82).

2.5.5.3 Biyobelirteçler

2.5.5.3.1 Kan Temelli Biyobelirteçler(PHI/4K score/IsoPSA)

Serum ve plazmada ölçülebilen kallikrein 'in ticari olarak satılan kitleri mevcuttur ve FDA (Amerika İlaç ve Tarım Bakanlığı) onaylı PHI (Prostat Health Index) değerlendirmesi ;(83) serbest ve total PSA kombinasyonlarını ve pro PSA izoformlarının içeren bir testtir;ayrıca dört kallikrein skor testi (4K) de mevcuttur bu biyomarkerlerin amacı gereksiz biyopsilerden kaçınmaktır.Çok merkezli prospektif yapılan çalışmalar gösteriyor ki PSA 2-10 ng/ml değerinde PHI ve 4K testlerinin PCa öngörmede başarılı olarak görülmüştür(84,85)

2.5.5.3.2 İdrar biyobelirteçleri (PCA3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX)

Prostat kanseri geni 3 ;(PCA3) DRM sonrası elde edilen idrar çökeltisinden ölçülen aşırı eksprese edilen uzun ve kodlanmayan zincirden oluşan bir RNA(ıncRNA) biyobelirteçidir ve çalışmalar ;serbest ve total PSA ya göre PCa tanısı koymada daha başarılı görülmüştür(6,87).

SelectMDX ; MRN bazlı bir biyobelirteç olup ,HOXC6 ve DLX1 MRN düzeylerinin yüksek-riskli PCA ve biyopside PCa tanısı koymada yardımcı olur (88).

TMPRSS2-ERG füzyonu, trans-membran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve ERG geninin bir füzyonu olup PCa'lı hastaların %50 'sinde saptanabilir(89). idrarda TMPRSS2-ERG 'sine ek olarak PCA3 ekspresyonuna ve serum PSA'ya (Mi(chigan)Prostat Skoru [MiPS]) eklendiğinde PCa tanısını öngörmede başarı katettiği görülmüştür(90).

2.5.5.4 Görüntüleme

2.5.5.4.1 Transrektal Ultrasonografi

Prostat kanseri tanısında USG kullanımı yeterli bir metod değildir. Suprapubik USG ile prostatın zonal anatomisi net olarak ortaya konulamaz bu yüzden TRUS yapılmalıdır. Kanser en fazla görüldüğü PZ'nın görülmesi için mutlaka TRUS kullanılmalıdır ve periferik zon (PZ) nodülü sanılan lezyonların çoğunluğu aslında iç glanda ait adenom formasyonlarıdır. TRUS ile PZ net olarak ayırt edilir; ancak adenoma formasyonunda heterojenite oluşur ve santral, transizyonel zon ayrımı zorlaşır. İç gland genç hastalarda santral zonda hipoekoik alan olarak görülür ve bu alan yaşla beraber artar ve heterojen hal alır TRUS ile ayrımı zorlaşır bu yüzden iç glandda gelişen kanser TRUS ile belirlenemez .

PZ, prostatın posterior ve lateral kesiminde homojen ve hafif hiperekoik alanlar olarak izlenir ve lokal ya da yaygın hipoekoik PZ prostat kanseri açısından şüphe oluşturur; ancak prostatite bağlı olarak da bu görünüm izlenebilir. O yüzden tek başına PCa tanısı için yeterli bir tanı yöntemi olarak yer almaz ancak TRUS eşliğinde biyopsi yapılması konusunda kılavuzluk sağlar(91,92).

2.5.5.4.2 Manyetik Rezonans

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) uzun süreden beri prostat ve etraf dokularının görüntülenmesi için kullanılmaktadır.

MRI ilk önce PCa için evreleme amacıyla kullanılmıştır. Gelişen teknoloji ve artan bilgi birikimi sayesinde prostat MRI, non invaziv olarak klinik anlamlı ve anlamsız prostat kanserini ayırt etmeye yardımcı olacağı görülmüştür. MRI teknolojisinde yaşanan gelişmelerle; prostat anatomik değerlendirmenin yanı sıra difüzyon ağırlıklı (DWI) ve difüzyon katsayısının da artıran (ADC) görüntüleri ile beraber fonksiyonel ve fizyolojik değerlendirme ile birleştiren multiparametrik MRG (mpMRI) geliştirilmiştir. mpMRI yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahip tanı ve tedaviye yardımcı görüntüleme yöntemi olmuştur

RP (radikal prostat) ile MRG korelasyon sağlandığında özellikle >10 mm 'lik tümörlerin ve ISUP derecesi >2 üzerinde kanser saptama konsundaki duyarlılığı yüksektir(93,94).

2.5.5.5 Prostat Biyopsisi

2.5.5.5.1 Ultrason eşliğinde biyopsi

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, PSA değeri yüksek olan ve/veya normal olmayan DRM bulguları olan hastalarda prostat kanseri tanısı koymak için primer modalite olmuştur(95). Transrektal yol ve transperineal yol ile uygulama yapılmakta olup transrektal yol görece iğnenin giriş mesafesinin daha kısa olması ve oryantasyonun daha iyi olması dolayısıyla avantajlıdır.ilk uygulamalar 6 bölgeden alınan biyopsi tekniği olarak bildirilmiştir. Bu yöntemde sağ ve sol loblardan taban, orta ve apeks kısımların olmak üzere toplam 6 farklı örneklem yapılır. 6 farklı örneklemlili biyopsi tekniğinin zaman içerisinde PCa tanılarının bir kısmını atladığından dolayı yetersiz kaldığı fark edilmiştir özellikle periferik zon için yetersiz örneklenmek sağlamakta ve büyük prostat hacimlerinde örneklenen kor sayısı yetersiz kalmaktaydı TRUS ile saptanmış 50 gr dan büyük prostatı hacmi olan hastalardan 18 örnek alınması önerilmiştir(129).Yapılan bir çalışmada prostatı 50 gr'dan küçük hastalarda %38; 50 gr'dan büyük hastalarda %23 prostat kanseri saptamış ve büyük prostatı olan hastalarda örneklemenin yetersiz olabileceği dolayısıyla daha fazla kor biyopsi alınması gerekliliğini vurgulamışlardır(96).

Sistematik TRUS eşliğinde biyopsi prostatın apexinden basisine kadar çit taraflı posterior ve lateralini hedef alacak şekilde yapılan ve 30 cc prostat hacmi için en az 8 hedef bölge alınarak yapılan biyopsi işlemidir(97).

2.5.5.5.2. MRI hedefli biyopsi

MRI ile prostat üzerindeki şüpheli alanların MR hedefli veya kognitif MR/US eşliğinde yapılan biyopsilerdir .Sistematik metaanlizler sistematik biyopsi ve/veya kognitif , MR hedefli biyopsinin birbiri üzerine üstünlüğü olmadığını göstermiştir(98,99,100).

Şüpheli lezyonları tanımlayan mpMRI'ı kullanan hedefe yönelik prostat biyopsileri; klinik açıdan önemli kanserleri tespit eden ve gereksiz prostat biyopsilerini önleyebilecek ümit verici sonuçlar göstermektedir(101).

Pi-RADS (prostat görüntüleme, raporlama ve veri sistemi) skarlama sistemi sayesinde üroloji ve radyoloji uzmanları arasında ortak bir dil kullanılmaya başlanmıştır ve değrlendirilen riskli lezyondan alınan biyopsiler ile biyosinin özgüllüğü ve duyarlılığı artmıştır(102).

TRUS kılavuzluğunda sistematik prostat biyopsisi ve mpMRI ile yapılan kognitif biyopsi sonuçlarının karsilastırıldığı çalışmalarda , mpMRI ile hedeflenen odaklardan alınan kognitif biyopsi örneklerinde kanser saptama oranının standart biyopsi ile alınan örneklerle göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiş ve aynı çalışmada klinik olarak anlamlı kanser saptama oranlarının mpMRI kognitif biyopsi grubunda daha yüksek olduğu raporlanmıştır(103).

PI-RADS skrlaması ;

- PI-RADS 1 – Çok düşük risk
- PI-RADS 2 – Düşük risk
- PI-RADS 3 – Orta risk
- PI-RADS 4 – Yüksek risk
- PI-RADS 5 – Çok yüksek risk

PI-RADS 4-5 lezyonların hepsine biyopsi yapılması önerilmektedir. PI-RADS 3 lezyonlarda biyopsi kararı net olmayıp hala tartışma konusudur. Klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla birlikte karar verilmelidir. PI-RADS 1-2 lezyonlarda hemen biyopsi önerilmez. Eğer kanser şüphesi devam ediyorsa biyopsi kararı vermek için ek tetkikler gerekmektedir ve çeşitli testler biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır bunlardan bir kısmı PSA ikilenme zamanı, PSA velositesi Prostat sağlık indeksi (PHI), idrar PCA3 ya da 4K test gibi ek tetkiklerden yararlanılmaktadır.. PI-RADS skarlama sistemi radyologun deneyimine bağlı olarak değışebilmektedir.

2.5.6 Tedavi Modaliteleri

2.5.6.1 Ertelenmiş tedaviler

2.5.6.1.a .Aktif İzlem

Bu tedavi modalitesini standartize edebilecek RCT (Randomize Kontrollü Çalışma) mevcut olmayıp ileriye yönelik takip , görüntüleme muayene ve tekrarlı biyopsilere yönelik bir tedavi yaklaşımıdır(104).

Belli bir semptomu olmayan tanı testleri ile prostat biyopsisi yapılan hastalarda düşük riskli kanser tanısı konulan hastalarda uygulanan bir tedavi yöntemidir. Hastanın durumunu, belirti veya semptomlar ortaya çıkana veya değişene kadar herhangi bir tedavi vermeden yakından izlemleyerek tekrarlı muayene test ve biyopsilerle yakından izlem yapılmaktadır. Aktif izlem yapılabilmesi için hastalarda bulunması gereken kriterler; PSA<10 ng/ml, Gleason skoru ≤6, klinik evrenin T1c veya T2a olması, biyopside iki ve daha az odakta ve her biyopsi spesmeninde ≤%50 tümöral oluşumu olması ve 10 yıldan fazla yaşam beklentisi bulunmasıdır.(Tablo-5)

2.5.6.1b “Watchful Waiting” Bekle Gör ve İzle

Aktif tedavinin uygulanmasına uygun olmayan hastalara hastalığın gidişatına ve semptomlarına yönelik tedavi uygulamayı içeren tedavi modalitesidir(105).Yaşam beklentisi 10 yıldan az olan ve küratif tedavi için uygun olmayan hastalara önerilen konservatif bir tedavi yöntemidir (106) ve kriterleri karşılayan bütün evredeki hastalara uygulanabilir.

Bu yöntemde esas olarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmek amaçlanmıştır. Bunun için hastayı kanser tedavisine bağlı yan etkilerden korumak için aktif tedavi verilmez ve PCa’ya bağlı

semptomlar gelişene kadar hasta takip edilir. Semptomatik olduğunda ise hastanın semptomlarına yönelik palyatif tedavi uygulanır.(Tablo-5)

	Aktif İzlem	Bekle -Gör İzle
Tedavi içeriği	Küretafi	Palyatif
Takip	Önceden belli protocol	Hasta bazlı tedavi
Değerlendirme	DRM,PSA,MRI gerekliliği ve tekrarlı biyopsi	Önceden belli olmayan hastanın semptomuna göre tedavi
Yaşam beklentisi	>10 yıl	<10 yıl
Amaç	Sağ kalımı riske atmadan en az toksiteyle tedavi planlama	Tedaviye bağlı toksiteyi minimize etmek
Hasta seçimi	Çoğunlukla düşük riskli hasta grubu	Her risk grubundaki hasta eklenebilir

Tablo-5

2.5.6.2 Radikal Prostatektomi (RP)

Radikal prostatektomi ;bir çok çeşitli yöntemlerle pelvik organların fonksiyonunu koruyarak ,prostataın kapülüyle ve seminal vezikül (SV) ile beraber tamamen kanserli dokunun vücuttan uzaklaştırmasını amaçlayan cerrahi prosedüre dayanır(107-108).Cerrahi yaklaşımlar perineal ,retropubik yaklaşım,laparoskopik,robotik sinir koruyucu vb. yaklaşımlar olarak sıralanabilmektedir.Anatominin direk haritalandırılabilirdiği daha kolay anastomoz süturlarının atılabileceği morbiditeyi daha azaltabilecek yaklaşımlar geliştirilmiştir(109). Cerrahi yaklaşımlar açık,laparoskopik veya robot yardımcı yaklaşımları içermekte olup , 1982 ‘de Walsh tarafından DVC(dorsal venöz kompleks) anatomisi ve kavernöz sinir yapısını ortaya koymasıyla bilateral sinir koruyucu cerrahi planı geliştirilmiştir.(110)Perineal RP’nin popularitesini yitirmesiyle beraber 1997 yılında laparoskopik RP cerrahi geliştirildi(111).Daha sonra da LRP’ni ergonomik problemlerine alternatif olarak 2002 yılında RARP(robot yardımıla radikal prostatektomi geliştirildi. (112)Minimal invaziv cerrahi olanağının yanında anatomiye daha ayrıntılı ortaya

koyması ,anostomoz s uturlarının daha kontroll   yerleştirilmesi ve hasta konforu gibi olanaklar sunan teknikler olmuşlardır.

Prostatektomi sırasında sinir koruyucu cerrahinin erektile fonksiyonu koruyabileceği ortaya konulmuştur ve bu yöntem popüler hale gelmiştir(113-114).

Prostat çıkarıldıktan sonra mesane boynu ile membranöz üretranın anostomozu yapılmaktadır ve cerrahi prosedür olarak intrensik sfinkter mekanizmasını koruyan,sızdırmaz ve doku hizalaması tam olan ,darlık gerçekleşmeyecek sütur uygulaması yapılmalıdır .çevresel olarak yerleştirilen 6 kesintili bağımsız inter-mukozal anostomoz uygulaması standart rekonstruksiyon tekniği olmuştur(115).

Üriner inkontinansın çoğunu membranöz üretradaki eksternal sfinkter sağlasa da ek olarak olsa internal sfinkterdeki lissosfinkter kaslarında destek vermesinden dolayı mesane boynu koruyucu cerrahi prosed relerde ortaya konmuştur(116).

2.5.6.3 Radyoterapi

Radyoterapi (RT)  zellikle lokalize PCa tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır (117)Radyasyon ışınları tümör yüküne bağlı olarak doz ayarlanarak tümör hücrelerini yok etmeye odaklı tedavi yöntemidir .Gelişen teknoloji ile çeşitli yöntemler bulunmakatadır .

Yoğun modülasyonlu RT (IMRT) ya da volumetric arc RT(VMAT) ile görüntü kılavuzlu RT(IGRT) genel olarak en iyi EBRT(External beam Radioterapy) dir.

IMRT'nin özellikle GU(genitoüriner) ve GI(gastrointestinal) ,rektal kanam gibi komplikasyonları önemli ölçülerde azalttığı görülmüştür(118).

VMAT IMRT'ye göre daha kısa süren bir radyoterapi şekli olsa da her iki tedavi yöntemi organı hedef alan ve dağılımı açısından kompleks birer yöntem olup yan etki profili azaltılmaya yönelik işlemlerdir.

2.5.6.4 .Brakiterapi

Brakiterapi, prostat etrafındaki dokuları koruyarak prostata TRUS ile yerleştirilen radyoaktif içeren kaynaklar ile uygun radyasyon verilerek uygulanan tedavi modalitesidir.İki çeşit olarak belirtilmekte olup yüksek dozlu (HDR) ve düşük doz oranlı LDR şeklinde uygulanabilmektedir. (119).

Literatürde yer alan çalışmalarda 10 yıllık takipte biyokimyasal nüksüzlük oranı çok düşük , düşük ve orta riskli hastalıkta %77, %51 ve %28 olarak belirtilmiştir .Ayrıca progresyon ve metastaz riski yüksek olan orta riskli hastalıkta 10 yıllık lokal rekürensisi %22,5 olarak görülmüş ve 12 yıl içinde metastaz olma ihtimalinin %16 olduğu belirtilmiştir(120).

2.5.6.5 Hormonaterapi

Androjen baskılama tedavisi testiküler andojenin farklı mekanizmalarla baskılanmasına yönelik bir tedavi modalitesidir(121).

2.5.6.5.1 Testosteron düşürücü tedavi -Kastrasyon

Testosteron kastasyon seviyesi ;40 yıldan uzun süredir belirlenmiş bir tanımı baz alarak < 50 ng/dL (1.7 nmol/L) olarak belirtilmiştir ;mevcut cerrahi yöntemlerle ortalama testosteron seviyesi 15 ng/dL olarak görülmüştür bu bilgiler ışığında kastrasyon sonunda testosteron seviyesinin 20ng/dL olarak tanımlanmasının daha uygun olacağı belirtilmiş olsa da otörler kastrasyon için tarihi değer olan < 50 ng/dL (1.7 nmol/L) değerinin uygulanmasının belirtmektedirler(122,123,124).

2.5.6.5.2 Bilateral orşiektomi

Bilateral orşiektomi veya subkapsüler pulpektomi ADT için hala birinci tedavi yöntemi olup ucuz , güvenilir , minimal komplikasyonlarla sonuçlanan ve lokal anestezi altında bile uygulanabilen ve en kısa sürede yaklaşık 12 saat sürede kastre seviyede testosteron seviyesine ulaşmayı sağlayan tedavi yöntemidir(125).

2.5.6.5.3 LHRH Analogları

Uzun etkili LHRH analogları ADT'nin ana formlarının oluşturmaktadır ;bu sentetik analoglar 1-2-3-6 aylık veya yıllık depo enjeksiyon formları bulunmaktadır .İlk enjeksiyondan sonra LH ve FSH nın artışıyla beraber ilk bir kaç günde başlayan bir testosteron artışı olur ve bu durum ‘flare-up -alevlenme ‘ fenomeni olarak belirtilir Bu durum kardiyovasküler yan etki , mesane çıkım obstruksiyonu , kemik ağrıları gibi etkiler oluşturmaktadır (126) o yüzden bu süreçle beraber 4 haftalık anti-androjen terapi de eklenir ancak tedavinin zamanlaması ve ne kadar sürmesiyle ilgili net kanıtlar bulunmamaktadır(127).

2.5.6.5.4 LHRH Antagonistleri

LHRH antagonistleri LHRH reseptörlerine bağlanarak LH,FSH ve testosteron artışı yapmadan kastarasyon sağlayan tedavi seçeneğidir. Aylık tedavi seçeneği olup depo formu mevcut değildir.İstenen kastrasyon düzeyine yaklaşık üç günde ulaşır (128).

3.Kronik Prostatit

Prostatit çok yaygın ve kişinin konforunu bozabilen bir hastalıktır.Yaygınlığı BPH ve PCa' yakındır ve 50 yaş altı genç erkeklerde en sık tanı konulan ürolojik hastalıklardan biridir. 50 yaş üstü erkeklerde BPH ,PCa'dan sonra en sık tanı konulan 3 . hastalıktır(129).

Üroloji polikliniğine başvuran hastaların %8'ini prostatit oluşturur(48).Kronik Prostatit Symptom İndeksi ile yapılan araştırmada 20-74 yaş grubu erkeklerin %9,7 'sinde perinede ağrı ,ejekülasyon sırasında ağrı veya her ikisinin görüldüğü durumlar görülmüştür.Bu grupta ağrı skorunun 4 ve üstü olduğu görülmüştür .(sınırlar 0-21 arasındır)

Histopatolojik olarak incelendiğinde;patologlar içinse prostatit prostat parankiminde enflamatuar hücrelerinin artışı olarak değerlendirilir.Prostat enflamasyonu BPH,PCa ve prostatitte görülebilmektedir.Yapılan çalışmalarda otopsi örnekleri incelendiğinde herhangi bir tanı konulmamış örneklerdeki prostat enflamasyon oranı %44 olarak görülmüştür.Stromada prostatta asinilerinin hemen yakınındaki lenfositik infiltrasyon en sık görülen enflamasyon tipidir(130,131).

Enflamasyonun yoğunluğu değişmekle beraber stromal lenfositik infiltrasyon periglanduler enflamasyonla beraber görülür.BPH ve prostatitli hastalarda genel olarak glanduler epitel ile lumen arasında ; sınırlı enflamasyon hücre birikimi görülürken asemptomatik hastalarda bu durum daha nadir görülür.

İntraepitelyal enflamasyon hücreleri;nötrofil,makrofaj,lenfosit veya hepsini içerebilmektedir.nötrofil ve makrofaj lümende yerleşirler ve prostat taşları santral prostat kanallarını tıkararak drenajı engellerler böylece bakterilerin yerleşerek koloni oluşturabileceği zemini oluştururlar ve bu durum antibiyoterapiden fayda görülmesinide engileyebilir.Cerrahi tedavi sonrası,intrakaviter BCG tedavisi veya nadir olarak sistemik tüberkülozlularda granülomatöz prostatit görülebilmektedir(130).

Tanıyı desteklemek için görüntüleme yöntemlerinden destek alınabilmektedir.Transrektal ultrasonografi (TRUS) incelenmesi ise ancak şüpheli durumlarda prostat taşları ve apselerin gösterilebilmesi açısından önem taşımaktadır ve rutin tanı için kullanılmamaktadır. Pelvik BT ve MR gibi incelemeler ayırıcı tanı ile diğer ayrımı gereken patolojilerin ortaya konulmasında önemli olmaktadır

Kronik prostatitte Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Sınıflandırması kullanılmaktadır.

Prostatitler, 1968 yılında Meares ve Stamey'in 4 t p testini tanımlamalarından sonra 1974 yılında Dracht isimli araştırmacı tarafından 4 gruba ayrılarak sınıflandırılmışlardır ve tanı için yardımcı test olarak kullanılmıştır(132,133). Dört t p testinde 1. tüpe ilk 10 ml'lik idrar alınırken, 200 cc idrar yapımı sonrası alınan 10 cc'lik idrar 2. tüpü, yaklaşık 1 dakika süren prostat masajı sonrası alınan prostat sekresyonu 3. tüpü ve en son alınan 10 cc'lik idrarda 4. tüpü oluşturmaktadır. Bu değerlendirmede 1. t p üretra, 2. t p mesane ve 3. ile 4. tüpte prostata karşılık gelmektedir. 1998 yılından itibaren ise Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) 4 tüp testi esas alınarak yeni bir sınıfama yapılmıştır (Tablo 6-7) (134).

Kategori I	Prostatın akut enfeksiyonu
Kategori II	Prostatın kronik bakteriyel enfeksiyonu
Kategori III	Kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS): Standart yöntemlerle prostat içinde üropatojen bir bakteri olmaması ve kronik ürogenital ağrı olması
Kategori IIIA (enflamatuvar)	Prostat masajı sonrası idrar sedimentinde, semende ya da prostat sekresyonunda belirgin lökosit (>10) varlığı.
Kategori IIIB (non-enflamatuvar)	Prostat masajı sonrası prostat sekresyonu, sediment ya da semende önemsiz sayıda lökosit (<10) varlığı
Kategori IV	Herhangi bir yakınması olmayanlarda infertilite ya da prostat kanseri araştırması için yapılan incelemelerde semende veya prostatik histolojik örneklerde lökosit veya bakterinin bulunmasıdır.

Tablo-6

Sınıama	1. Tüp	2. Tüp	3. Tüp	4. Tüp
Kategori II	-	+/-	+	+
Kategori IIIA	-	+/-	+	+
Kategori IIIb	-	-	-	-

Tablo-7

4.C-Reaktif Protein (CRP)

CRP ;karaciğer hücreleri hepatositler tarafından salgılanan pentametik bir proteindir. CRP bir akut faz reaktanı olarak klinik değerlendirmede yerini almaktadır. enflamatuar veya enfeksiyöz sürecin akut fazında yanıt olarak salgılanması enflamatuar sürecin bir parçası olan interlökin-6 (IL-6) tarafından tetiklenmektedir.

CRP hem proinflamatuar hem de antienflamatuar özelliklere sahip bir molekül olup ; fosfokolin, fosfolipid, histone, kromatin ve fibronektin bağlayarak yabancı cisimlere bağlanarak vücuttan temizlenmesini de sağlamaktadır. Klasik kompleman yolunu aktive edebilme özelliği bulunduğu gibi ayrıca hücresel kalıntıların ve hasarlı veya apoptotik hücrelerin ve yabancı patojenlerin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için makrofajların Fc reseptörleri aracılığıyla olarak fagositik hücreleri aktive edebilir ve böylece bağışıklık sistemi aktive edilmiş olur(135).

Devamlı CRP yüksekliği, kronik enflamasyon göstercisi olup, kronik enfeksiyon ve kronik hastalıklarda yüksek seviyelerde seyredebilir.

Kronik enflamasyonu kanser gelişimiyle yakın ilişkili olduğu görülmüştür.. İnterlökin grubu kısa yarı ömürlü enflamatuvar belirteçler olup , kronik enflamasyonunun ciddiyetini yansıtmada CRP kadar başarılı değildir .Bu yüzden kanser hastalıkları gibi kronik hastalıklarda CRP düzeyleri klinik olarak anlamlıdır. Kanser hastalarında CRP düzeyleri yükseldikçe hayatta kalma süresinin azaldığı bulunmuştur(136).

Kanser prognozunda IL-6 ve CRP'nin ikisi de prediktif değer olarak kullanılabilir çünkü aynı inflamatuvar yolda yer alan ve birbirini tetikleyen iki belirteç olup , korele seyretmektedirler. Meme kanserinde, CRP yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür(137). Genel olarak anlamlı bir serum CRP düzeyinin artışı 5-10mg/L üstünde olması beklenmektedir.

5. Gereç ve Yöntemler

5.1. Çalışma Grubu

01/09/2021 – 31/01/2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve biyopsi uygulanan 50-75 yaş arası hastalar; tanı anında tam idrar tetkiki normal ,serum total PSA değeri 2,5-10 ng/dl arasında olan,,dijital rektal muayene bulgusu normal olan toplamda 251 hastanın çalışmaya dahil edildiği prospektif bir çalışmadır.Prostat biyopsisi yapılmadan önce hastalardan RT yapılmadan önce idrar ve kan örnekleri alındı satrifüj edildi ve numuneler -80 derecede saklandı .Analiz aşamasında numuneler çözülerek BT LAB marka Human C-Reaktiv Protein (CRP) Elisa 96 T KIT ürünleriyle çalışıldı ve sonuçlar elde edildi.Prostat biyopsisi lokal anestezi altında yapıldı. .Periprostatik alana bilateral beşer cc lidokain enjeksiyonu ile lokal anestezi sonrası Transrektal Ultrasonografi kılavuzluğunda en az 12 kadran prostat biyopsi örneği alındı..

5.2 Dışlanma Kriterleri

Tanı anında klinik olarak prostatit tanısı konulan, biyopsiden en az 3 ay süre kadar öncesinde prostatit veya akut sistemik enfeksiyondan veya kronik olarak CRP seviyesini artırabilecek hastalıklardan (Romatoid Artrit, Kollajen Doku Hastalıkları vb.) ve herhangi bir nedenden dolayı antimikrobiyal, steroidal/non steroidal antienflamatuar tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunun yanında klinik ve laboratuvar bulguları ile uyumsuz şekilde prostatit benzeri irritatif işeme şikayetleri olan hastalar da dışlandı.

5.3 Etik Kurul Onayı

27/01/2022 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alınan 2022-3 sayılı akademik kurul kararına ile çalışmaya başlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

5.4.İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama değer, standart sapma , medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri değerlendirilmiştir.Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal- mann-whitney -u testi kullanıldı.Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Analizler için SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

6. Bulgular

Çalışmada uygun kriterleri sağlayan 251 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 63.2 ± 6.3 olarak tespit edildi. Boy ortalamaları 171.1 ± 7.8 (max 102-188 cm),kilo ortalamaları 80.4 ± 12.6 (min 55-max 145 kg) ve bu bilgiler ışığında BMI ortalaması 27.6 ± 5.3 (min 15.9 - max 81.7) olarak bulundu.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş(yıl)	46.0 - 75.0	63.0	63.2 ± 6.3
Boy(cm)	102.0 - 188.0	170.0	171.1 ± 7.8
Kilo(kg)	55.0 - 145.0	80.0	80.4 ± 12.6
BMI(kg/cm ²)	15.9 - 81.7	26.7	27.6 ± 5.3
Sigara Kullanımı	(-)		152 60.6%
	(+)		98 39.0%
HT	(-)		152 60.6%
	(+)		99 39.4%
CVD	(-)		202 80.5%
	(+)		48 19.1%
KOAHA	(-)		228 90.8%
	(+)		23 9.2%
DM	(-)		214 85.3%
	(+)		35 13.9%
Diğer	(-)		244 97.2%
	(+)		4 1.6%
PSA(ng/dl)	0.7 - 45141.0	6.0	366.1 ± 4017.0
PV (cc)	15.0 - 225.0	50.0	55.9 ± 30.2
Serum CRP(mg/L)	0.08 - 3.50	1.01	1.18 ± 0.59
İdrar CRP(mg/L)	0.10 - 3.67	1.12	1.19 ± 0.38

Tablo -8

Hastaların %39'u sigara kullanmaktaydı; %39,4'ünde HT, %19.1'inde KVD, %9,2'sinde KOAH ;%13,9'unda DM tanısı vardı. Hastaların ortalama PSA değeri 6 ng/dl; ortalama PV 50 cc olarak ölçüldü (Tablo-8).

Ortalama Serum CRP değeri 1.18 ± 0.59 mg/L; ortalama idrar CRP değeri ise 1.19 ± 0.38 mg/L olarak görülmüştür (Tablo-8).

Hastalar Prostat biyopsi patoloji sonuçlarına göre,;PCa, BPH, Kronik Enflamasyon şeklinde 3 ayrı gruba sınıflandırıldı,; 90 hasta PCa, 86 hasta Kronik enflamasyon ve 75 hasta BPH grubunda olmak üzere toplam 251 hasta değerlendirildi.

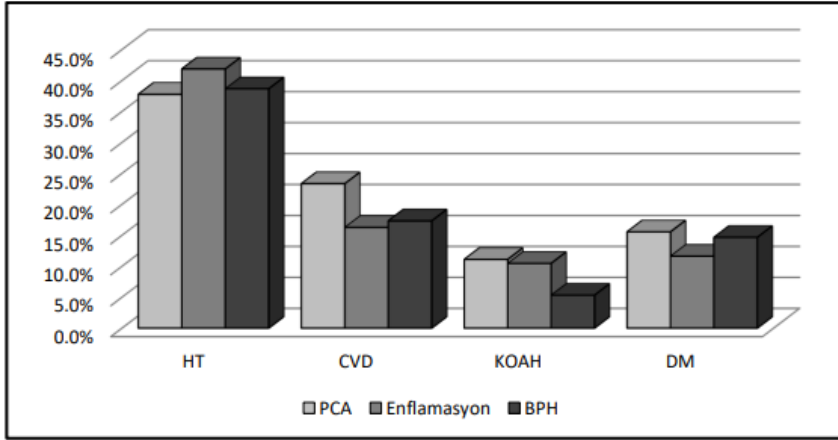
Ortalama hasta yaşı açısından gruplar istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$).

Gruplar arasında ortalama boy, kilo ve BMI açısından yine anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,350$, $p=0,870$ ve $p=0,699$ (Tablo 2). Her 3 gruptaki hastalarda sigara kullanımı benzer orandaydı ($p=0,497$). Gruplar komorbidite oranları açısından karşılaştırıldığında; HT, KVH, KOAH ve DM açısından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,84$, $p=0,451$ $p=0,736$ ve $p=0,385$) (Tablo 9).

			PCa		KronikEnflamasyo n(NIH 4)		BPH		p
Yaş(yıl)	Ort.±ss		63.6 ± 6.2		63.1 ± 6.3		62.9 ± 6.4		0.775 K
	Medyan		64.0		63.5		63.0		
Boy(cm)	Ort.±ss		171.5 ± 9.6		170.8 ± 6.2		171.0 ± 6.9		0.350 K
	Medyan		171.5		170.0		170.0		
Kilo(kg)	Ort.±ss		80.4 ± 11.9		80.0 ± 13.5		80.9 ± 12.6		0.870 K
	Medyan		79.0		78.5		80.0		
BMI(kg/cm ²)	Ort.±ss		27.7 ± 7.1		27.4 ± 4.0		27.7 ± 4.0		0.699 K
	Medyan		26.5		26.6		27.0		
Sigara	(-) n-%		33	36.7%	33	38.4%	34	45.3%	0.497 X ₂
	(+) n-%		57	63.3%	53	61.6%	41	54.7%	
HT	(-) n-%		56	62.2%	50	58.1%	46	61.3%	0.846 X ₂
	(+) n-%		34	37.8%	36	41.9%	29	38.7%	
CVD	(-) n-%		69	76.7%	72	83.7%	61	81.3%	0.451 X ₂
	(+) n-%		21	23.3%	14	16.3%	13	17.3%	
KOAH	(-) n-%		80	88.9%	77	89.5%	71	94.7%	0.385 X ₂
	(+) n-%		10	11.1%	9	10.5%	4	5.3%	
DM	(-) n-%		76	84.4%	76	88.4%	64	85.3%	0.736 X ₂
	(+) n-%		14	15.6%	10	11.6%	11	14.7%	
Diğer	(-) n-%		86	95.6%	86	100.0%	72	96.0%	
	(+) n-%		4	4.4%	0	0.0%	0	0.0%	

^K Kruskal-Wallis test / ^{X²} Ki-Kare test

Tablo-9



Şekil -8

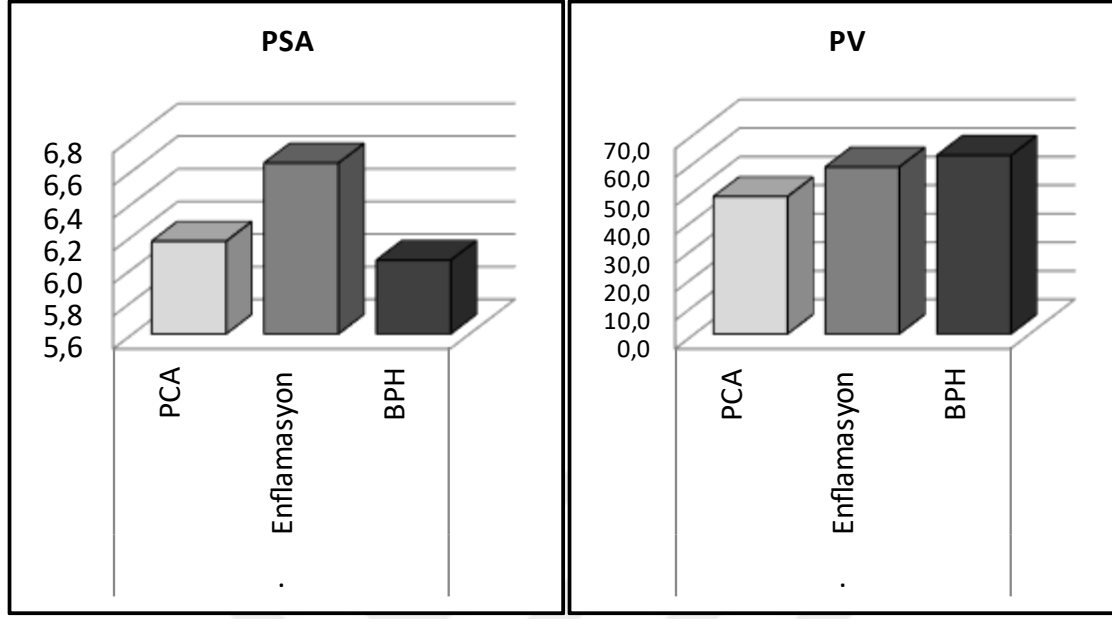
PCA, Kronik Enflamasyon ve BPH grupları arasında PSA değeri açısından anlamlı ($p > 0.05$) fark izlenmedi) ($p=0.201$) (Tablo 10).

Çalışmamızda PV açısından gruplara arasında anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. BPH grubunda PV, PCA ve enflamasyon grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksek olarak görülmüştür ancak; PCA ve enflamasyon grupları arasında PV değeri anlamlı ($p > 0.05$) fark görülmedi. (Tablo 10)

		PCA	KronikEnflamasyon(NIH 4)	BPH	p
PSA	Ort±ss	6.2 ± 2.2	6.6 ± 2.3	6.1 ± 2.2	0.201 ^κ
	Medyan	5.9	6.4	5.7	
PV	Ort±ss	48.0 ± 28.2	58.4 ± 29.0	62.5 ± 32.3	0.000 ^κ
	Medyan	40.0	51.0	55.0	

^κ Kruskal-Wallis test

Tablo-10



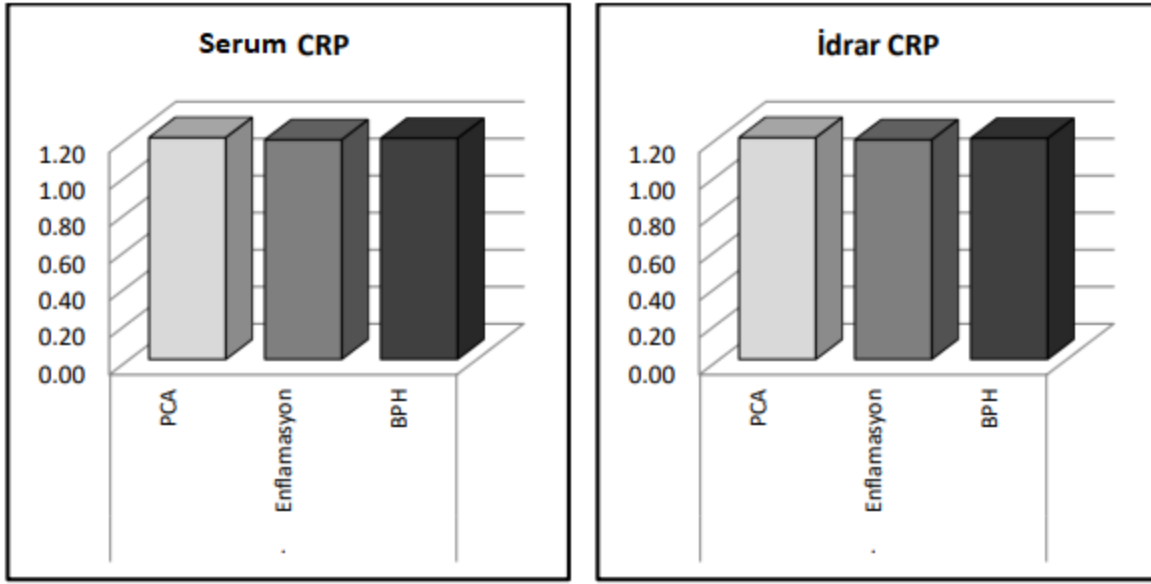
Şekil-9

PCA, Kronik Enflamasyon ve BPH grupları arasında serum CRP değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ve $p=0.152$ olarak görülmüştür. Diğer bir parametremiz olan idrar CRP değeri için PCa, enflamasyon ve BPH grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ve sonuç olarak $p=0.480$ değerine ulaşılmıştır. (Tablo 11)

		PCa	Kronik Enflamasyon (NIH 4)	BPH	p
Serum CRP (mg/L)	Ort.±ss	1.22 ± 0.64	1.11 ± 0.58	1.19 ± 0.54	0.152 ^K
	Medyan	1.06	0.95	1.04	
İdrar CRP (mg/L)	Ort.±ss	1.20 ± 0.51	1.19 ± 0.29	1.19 ± 0.29	0.480 ^K
	Medyan	1.10	1.16	1.15	

^K Kruskal-Wallis test

Tablo-11



Şekil -10

7. Tartışma

PCa, dünya genelinde en sık tanı konan 2. kanser türü olarak, özellikle 50 yaş üstü erkek nüfusu ilgilendiren toplumsal bir sağlık sorunudur. Günümüzde dünyada her yıl yaklaşık 1,4 milyon kişiye PCa tanısı konulmaktadır (1,2). PCa insidansı özellikle PSA testinin kullanımına yönelik trend değişimleri nedeni ile ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte, mortalite oranlarında belirgin değişim olmamaktadır (6).

Böylesine yüksek bir insidansa sahip olan PCa tanısı, 90'lı yılların sonuna kadar klinik bulgulara dayanılarak konmakta iken, PSA'nın klinik kullanıma girmesi ile takip eden dönemde büyük oranda PSA yüksekliği nedeni ile yapılan prostat biyopsisine dayandırılmaktadır.. Bu dönemde başka biyobelirteçler de denenmiş olsa da özellikle PCa'nın ilk tanısına yönelik olarak yaygın olarak standart uygulamaya girebilmiş başka bir belirteç henüz yoktur. Sonuçta, PCa şüphesine ile yapılan ileri tetkik ve girişimlerin önemli bir kısmı, herhangi bir klinik bulgu vermeden ve normal muayene bulguları ile birlikte görülen PSA yüksekliğine dayanır (7). Halbuki, prostata spesifik sayılabilecek bir serum belirteci olan PSA, aynı düzeyde sensitiviteye sahip değildir (9). Son yıllarda prostatın MR görüntüleme yöntemlerindeki büyük gelişmeler prostat biyopsisi kararı vermede PSA'ya yardımcı olsa da; gerek bunun finansal yükü gerekse, değerlendirmedeki standardizasyon kriterlerinin henüz tam olarak tanımlanmamış olması, PSA'nın bu konudaki ana yönlendirici parametre rolünü değiştirememiştir. Yine de özellikle tekrar biyopsi düşünülen hastalarda MR kılavuzluğunda biyopsi önerilmektedir(10).

Yüksek PSA sebebi ile yapılan biyopsilerin çoğunluğunun selim patolojiler (BPH, prostatit vb.) ile sonuçlanması tek başına yüksek PSA'nın PCa'yı öngörmedeki yetersizliğini ortaya koymaktadır Bu durum PSA bazlı karar verme mekanizmasının kuvvetlendirilmesini gerektirmektedir.

Klinik değerlendirmede üroloji pratiğinden bilinmektedir ki, klasik yanma, sıkışma vb alt üriner sistem şikayetleri oluşturmada da klinik olarak okült, yani histolojik düzeyde prostatik enflamasyon, PSA yüksekliğine sebep olabilir. Bu durum da haklı olarak PCa şüphesi ile biyopsi gereksinimi yaratır. İnvaziv bir işlem olan ve ürosepsise kadar gidebilecek olan bir komplikasyon skalasını barındıran prostat biyopsisinin isabetli bir değerlendirme ile yapılması için PSA yüksekliğine sebep olabilecek non-neoplastik patolojileri ön görebilecek veya dışlayabilecek parametrelerin ortaya konulması önemlidir. Bunlardan biri olan kronik prostatitin

ayrımında güncel tıp pratiğinin önemli bir akut faz reaktantı ve immün modülatörü olan CRP, PSA'ya yardımcı olarak düşünülebilir. Enflamasyon belirteci olarak serumda ve daha önemlisi idrarda CRP yüksekliği; PSA yüksekliği nedeniyle yapılan ama non-neoplastik patoloji ile sonuçlanan prostat biyopsilerinin sayısını azaltmada faydalı olabilir.

Serum CRP değerleri vücudun herhangi bir yerinde ve herhangi bir düzeyde olabilecek bağışıklık cevabı ile ilişkili olarak değişebileceğinden üriner sistem patolojilerini işaret etmek için; idrar, daha spesifik bir çalışma materyali olarak düşünülebilir. Renal arterden eksternal meatusa kadar üriner sisteminin herhangi bir yerindeki patolojiler anatomik ilişki sebebiyle idrarda bulgu verebilir. Bu mantık ile üriner patolojilerini tahmin etmede idrar, özellikle mesane kanserinin tanı, tedavi ve takibinde kullanılmaktadır. Anatomik birliktelikle ilişkili olarak özellikle üriner sistemdeki lokal enflamatuar cevapları göstermede idrarda CRP değerinden faydalanılabilir ve de serum değerlerine göre idrarda daha sensitif bir yanıtın oluşması olasıdır. Bu hipotezden yola çıkarak serum ile eş zamanlı olarak idrarda CRP ölçümü yapılarak, CRP'nin idrarda seruma göre daha duyarlı bir belirteç olup olamayacağını belirlemeye çalıştık. Bundan daha da önemlisi ise CRP'nin non-neoplastik ve neoplastik prostat patolojilerini ayırt etmedeki rolünün ve klinik kullanımının belirlenmesini amaçladık.

Çalışmamızda tam idrar tahlilinde piyuri, lökosit esteraz vb enfeksiyon bulguları, PSA değeri 2,5-10 ng/dl olması nedeni ile prostat biyopsisi planlanan 50-75 yaş arasındaki hastalarda biyopsi öncesi alınan serum ve idrar örneklerindeki CRP değerlerinin biyopsi patoloji sonucunu öngörmedeki başarısını ortaya koymaya çalıştık.

İdrar ve kan örneklemelerinden sonra yapılan biyopsi sonuçları histolojik olarak sınıflandırarak hasta grupları oluşturduk (PCa, Kronik Enflamasyon, BPH).

Çalışmamızda öncelikle serum CRP değerleri patoloji gruplarında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Çalışmamızın 3 histolojik alt grubunda benzer seviyede CRP değerleri saptandı (Ort. 1,22; 1,11 ve 1,20 mg/L). Bu değerler altta yatan patolojinin istatistiksel olarak herhangi bir CRP farklılığı yaratmadığını göstermektedir. Bununla birlikte her üç değer de sağlıklı bireylerde rastlanan fizyolojik üst sınır değeri 1 mg/L'den yüksek olması her üç patoloji grubunda da düşük düzeyde ama süregelen bir immün yanıt oluşumunu destekler niteliktedir.

Literatürde CRP seviyesi ve PCa riski konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Kato ve arkadaşlarının rektal dijital muayenesi normal olup, yüksek PSA değeri nedeni ile prostat biyopsi yapılan 228 hastalık bir çalışmada; piyüri (idrarda WBC sayısı>3/ h.p.f.) ve serum CRP pozitifliği (eşik değer=0.3 mg/L) açısından değerlendirmesi yapılmış; 157 hastada selim patoloji, 71 hastada ise PCa'ya rastlanmıştır. Analiz sonucunda; piyüri, histolojik enflamasyonu göstermede fark yaratırken, piyuri olmayan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda PCa olduğu görülmüştür. Bu hastalarda 0,3 mg/L'lik düşük bir eşik serum CRP düzeyi ile yapılan sınıflama ile serum CRP yüksekliğinin PCa oranında fark yaratmadığı görülmüştür (138). Her ne kadar ölçülen CRP değerleri (selim hastalıkta ort: 0,128; PCa'da 0.153 mg/L p=0.4490) oldukça düşük olsa da; bulgular çalışmamızı destekler niteliktedir. Yazarlar bu bulgulara dayanarak asemptomatik PSA yüksekliği durumunda bile yüksek oranlarda enflamasyon olabileceğini vurgulayarak, piyüri varsa biyopsi yapmadan önce antibiyotik kullanılmasını ve PSA tekrarını önermektedirler.

İsveç'ten Van Hemelrijck ve ark.nın PSA öncesi dönemde (1985–1996) yaklaşık 350000 kişilik veritabanında yaptıkları incelemede, bilinen hiçbir hastalığı olmayan ve rutin sağlık kontrollerinde CRP bakılan 17937 kişinin 7,5 yıllık uzun dönem takiplerinde; ile PCa riski ile CRP düzeyleri arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Ne var ki bu çalışmada hsCRP bakılmaması ve CRP değerlerinin <10, 10–15, 15–25, 25–50 and >50 mg/L olarak 5 kategoride verilmesi bu değerlendirmeyi zayıflatmaktadır. Günümüzde CRP eşik değerlerine göre yüksek olan bu sınıflandırma, kronik enflamatuvar süreçlerden ziyade akut enfektif patolojiler için kullanılabilir (139). Çalışma grubumuzda ortalama serum CRP değerleri 1,20 mg/L iken bu çalışmada takipte PCa ve sağlıklı denekler için ort. 6,34 ve 5,45 mg/L değerler belirtilmiştir. Yine “Cardiac Health Study” çalışma grubunda yapılan 2234 hastalık bir kohort grubunda, ortalama 8,7 yıl sonunda 215 insidental PCa tanısı konulmuş fakat yapılan analizlerde serum CRP ve IL-6 seviyeleri ile PCa riski arasında anlamlı bir korelasyon görülmediği belirtilmiştir (140). Amerika Birleşik Devletlerinde McDonald ve ark.larının 2001-2008 yıllarını kapsayan Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi ile yapılan 3166 sağlıklı erkekte yaptıkları ve enflamasyon belirteçleri ve PSA artış ilişkisini inceledikleri çalışmada, yaşa uyarlanmış analizlerde plazma fibrinojen ve nötrofil lenfosit oranları PSA artışı ile ilişkili bulunsa da CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (141).

Çalışmamız ve benzeri literatürün tersine, CRP ve PCa arasında anlamlı ilişki olduğunu iddia eden yayınlar da mevcuttur. İskandinavya’da yapılan uzun takip süreli bir kohort çalışmasında Stikbakke ve ark. Hs-CRP ve PCa riski arasında pozitif doz-yanıt ilişkisi, yani hsCRP düzeyi arttıkça PCa riski artışı, olduğu ortaya konmuştur. Yapılan analizde üst persentildeki hs-CRP (> 2.04 mg/L) değerlerinin düşük persentildeki hs-CRP (<0.91 mg/L) değerlerine göre PCa riskini %30 artırdığı (HR 1.30, 95% CI 1.04–1.63) sonucu bulunmuştur. Bunu yanı sıra aynı kişilerde yapılan aralıklı ölçümlerde 1.00 mg/L üstünde CRP artışının PCa riskini %36 oranında artırdığı dikkati çekmiştir (142).

Zhou ve ark.’ca, 44 makalenin değerlendirildiği ve serum CRP değerinin ürolojik kanserleri için prognostik faktör olarak değerlendirilmesini amaçlayan bir meta analizde; CRP’nin ürolojik kanserlerde (RCC, PCa, Üst Üreteryal Kanser) cerrahi sınır, ortalama yaşam açısından öngörüde bulunabileceği göstermiştir(143).

Benzer şekilde 9 çalışma ve toplamda 1497 hastanın ele alındığı bir meta analizde çeşitli evrelerdeki PCa hastaları incelenmiş ve yüksek CRP değerlerinin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım (sırasıyla HR= 1,51, 1,50 ve 1,91) açısından kötü prognoz göstergesi olabileceği belirtilmiştir (144).

Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi ile yapılan bir çalışmada 5 milyonun üstünde PCa tanısı almış hastalarda kronik enflamasyonun ve serum CRP değeri yüksekliğinin PCa riski açısından anlamlı olduğu görülmüştür(145).

Çalışmamızın prospektif histopatolojik gruplama yapılarak bu gruplardaki CRP değerlerinin karşılaştırılması açısından öncü bir yeri vardır. Güney Kore’de yapılan retrospektif bir çalışmada CRP yüksekliğine sebep olabilecek olası sebeplerin dışlandığı 63 PCa ve 148 BPH hastası karşılaştırıldığında prostat biyopsi öncesi serum CRP değeri PCa tanısı konanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı. Ek olarak TNM evresi yükseldikçe CRP değerinin anlamlı olarak yükseldiği vurgulanmaktadır (146). Bu bulgular çalışmamızdaki sonuçlar ile uyumlu değildir.

Yapılan çalışmalarla güncel pratikte yerini almış bir çok tanı koymaya yardımcı biyobelirteçler bulunmaktadır. Kallikrein paneli üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur; serum veya plazma kaynaklı numunelerde kallikrein türevlerinin ticari ürünleri de mevcuttur. Özellikle PSA degree 2-10 ng/ml olan hastalarda yapılan çalışmalarda bu testlerin kombinasyonlarının gereksiz biyopsi oranlarını düşürdüğü görülmektedir(84,85,147).

Çalışmamızda üç grup (PCa, Kronik Enflamasyon ve BPH) arasında PSA açısından anlamlı fark izlenmedi bu durum daha önce belirtilmiş olan PSA sensitivite ve spesitivite yönelik yapılan çalışmalarla uyusmaktadır.

Çalışmamızın literatürde öncü olarak nitelenebilecek özelliği idrar CRP değerinin biyopsi patolojisini öngürebilme gücünün değerlendirilmesidir. Buna yönelik yapılan değerlendirmede idrar CRP değerleri; PCa, BPH ve kronik Prostatitte sırası ile ort. 1,20; 1,19 ve 1,19 mg/L olarak bulunmuş olup, benzerdi. İlginç bir şekilde bu değerler serum değerleri ile sayısal olarak neredeyse birebirdi. Bu durum anatomik ilişkiliye bağlı olarak beklenen idrarda artmış lokal CRP geçişinin olmadığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla idrar bazlı biyobelirteçlerin prostat patolojilerindeki konumunu oldukça zayıflatmaktadır. Çalışmamızda PSA'ya ek olarak ölçülen idrar CRP düzeyinin selim patolojilerin, özellikle lokal enflamasyon özelliği ile kronik prostatitin PCa'dan ayrımında yardımcı olacağını, prostat biyopsi patoloji sonucunu öngörmeye ve selim hastalık (BPH ve Kronik Enflamasyon) grubuna gereksiz biyopsileri engelleyeceği ön görmüştük. Ne var ki bulgularımız bu konuda idrar CRP'sinin faydasını ortaya koyamamıştır. Literatürde karşılaştırma yapılabilecek, biyopsi öncesi idrar CRP düzeyinin PCa tanısında kullanılabileceğini ortaya koyabilecek herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada ise BPH hastalarında alfa bloker kullanımının İdrar CRP düzeyinin düşürdüğü görülmüştür (16).

Literatürde idrar örneğinden çalışılmış ve kullanımda yerini almış bir çok biyobelirteç tanımlanmaktadır. Prostat masajı sonrası idrar örneğinin sentifüjünden elde edilen PCA3 geninin PCa tanısı koymada destek sağladığı görülmüştür (148). Başka bir idrar biyobelirteci olan SelectMDX 'in MRI ile kombine edildiğinde negatif prediktif oranın %93 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (149). Yapılan çalışmalarda idrar PCA3, guanidin, fenilasetiglisin ve glisin gibi idrar numunelerinde bakılan biyobelirteçlerin artışının yüksek riskli PCa ile ilişkili olabileceği görülmüştür (150).

Çalışmamızda yukarıda anlatılan teorik altyapı ve hipotezi desteklemeyecek şekilde histopatolojik gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiş olması konusunda çeşitli spekülasyonlar yapılabilir.

En olası durum her üç patolojinin de hücrel ve moleküler olarak benzer bir immün yanıt ve enflamasyon oluşturmalarıdır. Her üç patoloji alt grubunda da CRP seviyesinin idrar ve serumda normale göre hafif bir artış göstermesi; benzer mekanizmalarla bazal membran hasarı oluşturarak hafif ama süregelen bir enflamatuvar sürece sebep olması anlamlı bir fark oluşmamasının sebebi

olabilir. Fakat prostat dokusunda bazal membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı oluşan yüksek serum PSA seviyesinden farklı olarak, CRP açısından aynı cevap oluşmaması ilginçtir.

Diğer bir neden ise teknik kısıtlılık veya hata dolayısıyla olabilir. İdrar CRP çalışılan kitlerde protein değerlendirme yapılması için numunelerin en fazla 1 yıl içerisinde çalışılması önerilmektedir; ancak çalışmaya dahil edilen hasta sayısına ulaşmak için örneklerin uzun süre beklemesi bu süreci aşmış olabileceğimiz ve sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer bir olasılık olarak denek sayısının düşüklüğü olabilir. Hasta sayılarının artırılarak karşılaştırma yapıldığında daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir ama ortalama değerlerin birbirine oldukça yakın olması bunu güçleştirmektedir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların komorbideteleri değerlendirildiğinde üç farklı grup açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Özellikle diyabete yönelik yapılan çalışmalarda PCa ile ilişkisi netlik kazanamamıştır ve bizim çalışmamızda da benzer bulgular yer almaktadır (58).

Çalışmamızda DM ve kilo, boy BMI ile PCa, Kronik Enflamasyon ve BPH arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir bu durum daha önce yapılmış çalışmalara göre farklılık göstermiştir (151); her üç durumda DM ve BMI ilişkisi mevcut olmasına rağmen çalışmamızda aralarında anlamlı bir fark görülmediği izlenmiştir. Uluslararası Kanser Araştırma Fonunun 2014 raporuna göre BMI 'ın yüksek riskli PCa kanseriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (152). Tip 2 DM'nin de yüksek riskli PCa ile ilişkili olduğu üzerinde durulmuştur (153).

Sigara kullanımı ve kümülatif etkisinin kronik hastalıklar, enflamasyonlarla ve kanserle ilişkisi bilinmektedir; çalışmamızda 3 grup arasında sigara kullanımı ve kümülatif etkisiyle anlamlı bir fark görülemediği izlenmiştir.

PCa etiyolojik faktörleri arasında görülen MetS açısından çalışmalarda farklı sonuçlar mevcut olup PCa ilişkili olduğunu ortaya koyan ve net ilişkinin olmadığını iddia eden çalışmalar mevcuttur (52,53) ve bulgularımıza bakıldığında üç grup açısından boy, kilo ve BMI açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir ve yapılmış olan çalışmaları destekler niteliktedir.

Değerlendirme kriterleri dışında hastalarımızın biyopsi öncesi PV (Prostat Volumü) de değerlendirildi. Analiz sonuçlarında 3 grup içerisinde BPH grubunun diğer iki gruba arasında istatistiki anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,00$). Tüm hasta grubu benzer yaşta olduğu için

beklenebilir bir sonuç olup; en azından bu hastalıkların spesifik olarak hacim artışı yapmadığını gördük.



8. Sonuç

Bu çalışma; prostat biyopsi sonuçlarını (BPH, Kronik Enflamasyon ve PCa) öngörmede ve gereksiz biyopsileri engelleme yolunda PSA'ya yardımcı olarak biyopsi öncesi idrar ve serum CRP düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Yapılan analiz sonucunda, 3 grup arasında idrar ve serum CRP değeri açısından anlamlı bir fark izlenmemiş olup, CRP'nin patoloji sonucunu ön görmede yardımcı bir rolünün olmadığı görülmüştür.



9.KAYNAKÇA

- 1-Culp, M.B., et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*, 2020. 77: 38.
- 2-IARC, Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Access date March 2022].
- 3-Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866.
- 4-Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.
- 5-Etzioni, R., et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*, 2013. 51: 295.
- 6 -Fleshner, K., et al. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*, 2017. 14: 26.
- 7- Loeb, S., et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 2006. 175: 902.
- 8- Kretschmer, A., et al. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 120: 180.
- 9- Naji, L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 2018. 16: 149
- 10 -Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 4: CD012663.
- 11 -Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Berger R. Prognosis of patients with new prostatitis/pelvic pain syndrome episodes. *J Urol*
- 12- Wise, G.J., et al. Atypical infections of the prostate. *Curr Prostate Rep*, 2008. 6: 86.
- 13 -FDA. US. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry and FDA Staff. Review Criteria for Assessment of C-reactive protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays. Document issued on September 22, 2005 Content current as of: 03/13/2018
- 14 -Ullah N, Ma F-R, Jin Han J, Liu X-L, Fu Y, Liu Y-T, et al. Monomeric C-reactive Protein Regulate Mediated Monocyte Adhesion. *Mol Immunol* (2020) 117:122–30. doi: 10.1016/j.molimm.2019.10.013
- 15- Zhong W, Zen Q, Tebo J, Schlottmann K, Coggeshall M, Mortensen RF, et al. Effect of human C-reactive protein on chemokine and chemotactic factor-induced neutrophil chemotaxis and signaling. *J Immunol* (1998) 161 (5):2533–40
- 16- Asfuroglu, A., Balci, M., Aslan, Y., Senel, C., Guzel, O., Kilinckaya, M. F., Turhan, T., & Tuncel, A. (2022). What Is the Interaction between Urine C-Reactive Protein, Prostatic Inflammation, and Doxazosin Treatment in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia? A Pilot Study. *Urologia Internationalis*, 106(10), 992–996
- 17-Price D, Williams-Ashman H. The accessory reproductive glands of mammals. In: Young W, editor. *Sex and internal secretions*. 3 Vol. 1. Williams and Wilkins; Baltimore: 1961. pp. 366–448.
- 18-Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J. Urol*. 1992;147:1167–1170.
- 19-Josso N. Physiology of Sex Differentiation. *Pediatr. Adolesc. Endocr.* 1981;8:1–13.

- 20-Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol.* 2003 Jan 15;253(2):165–174.
- 21-Kellokumpu-Lehtinen P, Santti R, Pelliniemi LJ. Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and Leydig
- 22-Timms BG, Mohs TJ, Didio LJ. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. *J Urol.* 1994 May;151(5):1427–1432] cells. *Anat Rec.* 1980 Mar;196(3):263–273.
- 23-Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *American Journal of Anatomy.* 1912;13(3):299–349.
- 24-Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev.* 1987 Aug;8(3):338–362.
- 25-Kellokumpu-Lehtinen P. Development of sexual dimorphism in human urogenital sinus complex. *Biol Neonate.* 1985;48(3):157–167
- 26- Aaron, L., Franco, O. E., & Hayward, S. W. (2016). Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 43(3), 279–288.
- 27- McNeal JE. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog Clin Biol Res.* 1984;145:27–53.
- 28- Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Prostate. Glenn’s Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:163-5
- 29- Vesalius A, O'Malley CD, Calcar JSv, Saunders JBdCM. *The illustrations from the works of Andreas Vesalius of Brussels : with annotations and translations, a discussion of the plates and their background, authorship and influence, and a biographical sketch of Vesalius.* World Publishing Company; 1950.
- 30- Sobotta J. Sobotta atlas de anatomía humana: Ed. Médica Panamericana; 2006
- 31- Flocks R. The arterial distribution within the prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. *The Journal of Urology.* 1937;37(4):524-48
- 32- Arterial supply of the prostate (Modified from Flocks RH:The arterial distrubution within the prostate gland:its role in transurethral prostatic resection.J.Urol 37;527.1937)
- 33- Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Prostate. Glenn’s Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:163-5
- 34- McVary KT, McKenna KE, Lee C. Prostate innervation. *The Prostate.* 1998;36(S8):2-13
- 35- Gilany, K., Minai-Tehrani, A., Savadi-Shiraz, E., Rezadoost, H. & Lakpour, N. Exploring the human seminal plasma proteome: an unexplored gold mine of biomarker for male infertility and male reproduction disorder. *J. Reprod. Infertil.* 16, 61–71 (2015)
- 36- Tena-Sempere, M. Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty. *Endocr. Dev.* 25, 69–82 (2013)
- 37- Nieto, C. M., Rider, L. C. & Cramer, S. D. Influence of stromal–epithelial interactions on androgen action. *Endocr. Relat. Cancer* 21, T147–T160 (2014).
- 38- Kalinska, M., Meyer-Hoffert, U., Kantyka, T., & Potempa, J. (2016). Kallikreins – The melting pot of activity and function. *Biochimie*, 122, 270–282.
- 39-Medrano, A. et al. Utilization of citrate and lactate through a lactate dehydrogenase and ATP-regulated pathway in boar spermatozoa. *Mol. Reprod. Dev.* 73, 369–378 (2006)empa, J. Kallikreins. The melting pot of activity and function. *Biochimie* 122, 270–282 (2016).

- 40-Franz, M. C. et al. Zinc transporters in prostate cancer. *Mol. Aspects Med.* 34, 735–741 (2013).
- 41- Franklin, R. B., Milon, B., Feng, P. & Costello, L. C. Zinc and zinc transporters in normal prostate and the pathogenesis of prostate cancer. *Front. Biosci.* 10, 2230–2239 (2005).
- 42- Kimura, T., et al. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel)*, 2021. 13.
- 43 -Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
- 44-Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.
- 45-Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576.
- 46- Amin Al Olama, A., et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by fine-mapping of known risk loci among Europeans. *Hum Mol Genet*, 2015. 24: 5589.38- Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 2013. 45: 385.
- 47- Giri, V.N., et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*, 2019. 79: 333
- 48-Nicolosi, P., et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 523.
- 49- Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 1.
- 50-Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 13
- 51- Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913
- 52-Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 13
- 53- Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913
- 54- Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936
- 55- Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control*, 2015. 26: 1603.
- 56-McBride RB. Obesity and aggressive prostate cancer bias and biomarkers: Columbia University; 2012.
- 57- Kaaks R, Stattin P. Obesity, endogenous hormone metabolism, and prostate cancer risk: a conundrum of “highs” and “lows”. *Cancer Prevention Research* 2010;3:259-62
- 58-Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013. 16: 254

- 59- Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049
- 60- Chen, X., et al. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2021. 11: e038902.
- 61- Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*, 2014. 202: 39
- 62- Alexander, D.D., et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer*, 2015. 67: 543.
- 63- Chen, P., et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94: e1260.
- 64- Rowles, J.L., 3rd, et al. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018. 21: 319.
- 65- Bylsma, L.C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, 2015. 14: 125.
- 66- Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1494
- 67- Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 1345.
- 68- Lippman, S.M., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009. 301: 39.
- 69- Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365.
- 70- Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581
- 71- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of "-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon hoigaku zasshi= The Japanese journal of legal medicine*. 1971;25(4):322-4.
- 72- Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 2017;197(2S):S148-S52.
- 73- Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer research*. 1980;40(7):2428-32
- 74- Levesque M, Hu H, Diamandis EP, D'Costa M. Prostate-Specific antigen expression by various tumors. *Journal of clinical laboratory analysis*. 1995;9(2):123-8.
- 75- Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clinical biochemistry*. 1994;27(2):75-9
- 76- Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *The Journal of urology*. 1997;158(5):1867-9.
- 77- Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell C. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *The Journal of clinical investigation*. 1987;80(2):281-5.

- 78- Irani J, Levillain P, Goujon J-M, Bon D, Dore B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *The Journal of urology*. 1997;157(4):1301-3
- 79-Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 1987. 317: 909.
- 80- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *The Journal of urology*. 1992;147(3):815-6
- 81-Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology*. 2005;65(3):549-53.
- 82-Catalona, W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994. 151: 1283
- 83-Cornford, P., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2021. 79: 263.
- 84 -Bryant, R.J., et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107.
- 85- Loeb, S., et al. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*, 2014. 6: 74.
- 86- Deras, I.L., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 2008. 179: 1587.
- 87-Hessels, D., et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70: 10
- 88-Van Neste, L., et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol*, 2016. 70: 740.
- 89-Tomlins, S.A., et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005. 310: 644.
- 90-Tomlins, S.A., et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol*, 2016. 70: 45.
- 91-Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942
- 92-Rouviere, O., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 100.
- 93- Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019.
- 94-Johnson, D.C., et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*, 2019. 75: 712.
- 95-Massanova M, Robertson S, Barone B, Dutto L, Caputo VF, Bhatt JR, et al. The Comparison of Imaging and Clinical Methods to Estimate Prostate Volume: A Single-Centre Retrospective Study. *Urologia Internationalis*. 2021;105(9-10):804-10.

- 96- Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan Jr D. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995;46(6):831-6
- 97- Presti, J.C., Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol*, 2003. 21: 135.
- 98-Wegelin, O., et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*, 2019. 75: 582.
- 99-Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*, 2017. 71: 517.
- 100-Watts, K.L., et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*, 2020. 38: 734.e19.
- 101- Brown AM, Elbuluk O, Mertan F, Sankineni S, Margolis DJ, Wood BJ, et al. Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdominal imaging*. 2015;40(6):1788-99.
- 102- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
- 103- Smeenge M, Mischi M, Laguna Pes MP, de la Rosette JJ, Wijkstra H. Novel contrastenhanced ultrasound imaging in prostate cancer. *World journal of urology*. 2011;29(5):581-7
- 104- Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 1415
- 105 - Bill-Axelson, A., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*, 2018. 379: 2319
- 106- Mottet N, Vice-chair PC, Bergh RCN Van Den, et al (2021) 2,Mottet, N. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Update 53, 31–45 (2021).
- 107-Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int*, 2008. 102: 10
- 108-Beulens, A.J.W., et al. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. *J Robot Surg*, 2019. 13: 675.
- 109-Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol*, 2012. 43: 228.
- 110-Walsh, P.C., et al. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 1982. 128: 492.
- 111 -Schuessler, W.W., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*, 1997. 50: 854.
- 112-Binder, J., et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A*, 2002. 41: 144
- 113- Walsh, P.C., et al. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. *Br J Urol*, 1984. 56: 694.
- 114-Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol*, 2016. 70: 301
- 115-Steiner, M.S., et al. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol*, 1991. 145: 512.

- 116-Bellangino, M., et al. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. *Curr Urol Rep*, 2017. 18: 99
- 117-Hoyer M, Muren LP Glimelius B. The evolution of radiotherapy techniques in the management of prostate cancer. *Acta Oncol*. 2015; 54:821-824
- 118-Yu, T., et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*, 2016. 11: e0154499
- 119 -Henry, A., et al. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol*, 2022. 167: 244.
- 120-King MT, Nguyen PL, Boldbaatar N, et al. Long-term outcomes of partial prostate treatment with magnetic resonance imaging- guided brachytherapy for patients with favorable-risk prostate cancer. *Cancer*. 2018;124:3528–35
- 121-Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11.
- 122 -Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000. 56: 1021
- 123 -Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2009. 103: 332
- 124- Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*, 2012. 110: E500.
- 125-Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*, 1988. 61: 143.
- 126- Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*, 2001. 58: 5.
- 127 -Krakowsky, Y., et al. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 81
- 128 -Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531
- 129- McNaughton-Collins,M.,Stafford,R.S.,O'Leary,M.P.,Barry,M.J.:How common is prostatitis?A national survey of physician visits. *J Urol*;159:1224-1228, 1998
- 130- Nickel,J.C.: Prostatitis and Related Conditions. In Walsh,P.C.,Retik,A.B., Vaughan,E.D.,Jr., Wein,A.J.,(eds): *Campbell's Urology*, Eight edition, Vol.1, WB Saunders,2002, pp:603-630.
- 131- Nickel,J.C., Downey,J.,Young,I., Boag,A.: Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*,84:976-981, 1999
- 132- Meares EM, Stamey TA. e Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol*, 5: 492, 1968.
- 133- Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol*. 1978;120:266
- 134-McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Elliott DB et al. Diagnosing and treating chronic prostatitis: do urologists use the four-glass test? *Urology*. 2000;55:403
- 135- Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90

- 136- Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*. 2002;4(3):250-5
- 137-Allin KH, Nordestgaard BG, Flyger H, Bojesen SE. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R55
- 138- Kato t, hiroyoshi suzuki, akira komiya, takashi imamoto, yukio naya, toyofusa tobe and tomohiko ichikawa Clinical significance of urinary white blood cell count and serum C-reactive protein level for detection of non-palpable prostate cancer *Int J Urol*. 2006 Jul;13(7):915-9
- 139-Allin KH, Nordestgaard BG, Flyger H, Bojesen SE. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R55
- 140- Pierce, B. L., Biggs, M. L., DeCambre, M., Reiner, A. P., Li, C., Fitzpatrick, A., Carlson, C. S., Stanford, J. L., & Austin, M. A. (2009). C-reactive protein, interleukin-6, and prostate cancer risk in men aged 65 years and older. *Cancer Causes & Control*, 20(7), 1193–1203.
- 141- Alicia C. McDonald, Manish A. Vira, Adriana C. Vidal, Wenqi Gan, Stephen J. Freedland, and Emanuela Taioli. Association Between Systemic Inflammatory Markers and Serum Prostate-Specific Antigen in Men without Prostatic Disease. The 2001-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *The Prostate* 74:56-567 (2014).
- 142- Einar Stikbakke, Elin Richardsen, Tore Knutsen, Tom Wilsaard, Edward L Giovannucci, Anne McTiernan, Anne Elise Eggen, Hege Sagstuen Haugnes, Inger Thune. Inflammatory serum markers and risk and severity of prostate cancer: The PROCa-life study. *Int J Cancer*. 2020 Jul 1;147(1):84-92. doi: 10.1002/ijc.32718.
- 143- Zhou, L., Cai, X., Liu, Q., Jian, Z.-Y., Li, H., & Wang, K.-J. (2015). Prognostic Role of C-Reactive Protein In Urological Cancers: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 5(1), 12733.
- 144- Zhu-Qing Liu, Li Chu, Jue-Min Fang, Xi Zhang, Hua-Xin Zhao, Yi-Jing Chen, Qing Xu . Prognostic role of C-reactive protein in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014 May-Jun;16(3):467-71
- 145-St. Hill, C. A., & Lutfiyya, M. N. (2015). An epidemiological analysis of potential associations between C-reactive protein, inflammation, and prostate cancer in the male US population using the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data. *Frontiers in Chemistry*, 3.
- 146-Kim, Y., Jeon, Y., Lee, H., Lee, D., & Shim, B. (2013). The Prostate Cancer Patient Had Higher C-Reactive Protein Than BPH Patient. *Korean Journal of Urology*, 54(2), 85.
- 147- Catalona, W.J., et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*, 2011. 185: 1650
- 148 -Ploussard, G., et al. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018. 18: 1013.
- 149 - Lendínez-Cano, G., et al. Prospective study of diagnostic accuracy in the detection of high-grade prostate cancer in biopsy-naïve patients with clinical suspicion of prostate cancer who underwent the Select MDx test. *Prostate*, 2021. 81: 857
- 150- Leitão, C., Matos, B., Roque, F., Herdeiro, M. T., & Fardilha, M. (2022). The Impact of Lifestyle on Prostate Cancer: A Road to the Discovery of New Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, 11(10), 2925.
- 151- Chang, S.-C., & Yang, W.-C. V. (2016). Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 108, 146–153.

152- Research WCRF/AICR, Report CUP. Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer 2014 [Available from:

153- Arthur R, Moller H, Garmo H, Holmberg L, Stattin P, Malmstrom H, et al. Association between baseline serum glucose, triglycerides and total cholesterol, and prostate cancer risk categories. *Cancer Med.* 2016;5(6):1307-18

