T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ KÜTLE ORANININ YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ALPER NESİP MANAV

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet DÜNDAR

AYDIN–2017

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlığı eğitimim boyunca büyük emekleri geçen, ilgi, tecrübe ve cerrahi sanatının inceliklerini cömertçe sunup hiçbir zaman esirgemeyen başta tez hocam sayın Prof. Dr. Mehmet DÜNDAR'a, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Haluk EROL'a, diğer hocalarım sayın Prof. Dr. Hakan GEMALMAZ'a, Prof. Dr. İzzet KOÇAK'a ve Yrd. Doç. Dr. Erhan ATEŞ'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin ortaya çıkmasında büyük gayret gösteren Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Mevlüt TÜRE'ye emekleri ve hoşgörüleri için teşekkür ederim.

Ayrıca bu uzun ve güzel eğitim sürecimde, tanıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum, çalışma arkadaşlarım Dr. Abdullah AKDAĞ, Dr. Hakan Görkem KAZICI ve Dr. Ahmet Emre YILDIZ'a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu yolda, her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler. Hayatımın her alanında sabır ve özveriyle yanımda olan, bu süreçte desteğini benden eksik etmeyen, biyoistatistik konusunda çaba gösteren biricik eşim Kevser MANAV'a ve son olarak tüm şirinliği ile hayatımıza renk katan canım oğlum Alparslan MANAV'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Alper Nesip MANAV

AYDIN, 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**

TABLO LİSTESİ ..... **iii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ ..... **vi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ ve ANATOMİSİ 3

2.1.1. Embriyoloji 3

2.1.2. Anatomi 4

2.2. HİSTOLOJİ, FİZYOLOJİ ve PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ 9

2.2.1. Histoloji 9

2.2.2. Fizyoloji 9

2.2.3. Prostat Spesifik Antijeni ve Fizyolojik Etkisi 9

2.3. PROSTAT KANSERİ 10

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans 10

2.3.2. Risk Faktörleri 10

2.3.3. Prostat Kanserinde Tarama 12

2.3.4. Prostat Kanserinde Klinik, Evre, Derece ve Risk Sınıflaması 12

2.3.5. Prostat Kanserinde Tanı 14

2.3.6. Prostat Kanseri ve Obezite 20

2.3.7. Prostat Spesifik Antijeni ve Obezite 22

2.3.8. Prostat Spesifik Antijeni Kütle Oranı 22

3. GEREÇ ve YÖNTEM **24**

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ 24

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ 24

3.3. HESAPLANAN DEĞERLERİN FORMÜLLERİ 25
3.4. GRUPLAR VE ALT GRUPLAR 25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 26
4. BULGULAR 27
4.1. GENEL BULGULAR 27
4.2. PROSTAT KANSERİ ile DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ 28
4.2.1. Tüm Hastalarda Değerlendirme 28
4.2.2. Vücut Kütle İndeksi'ne Göre Alt Gruplarda Değerlendirme 29
4.3. DEĞİŞKENLERİN BİRBİRLERİ ile İLİŞKİSİ 31
4.3.1. Yaş ile Prostat Spesifik Antijeni 31
4.3.3. Yaş ile Vücut Kütle İndeksine Göre Alt Gruplar 33
4.3.4. Gleason Skoru 34
4.4. PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ KÜTLE ORANI İÇİN SPESİFİTE, SENSİTİVİTE ve ROC EĞRİLERİ 34
4.4.1. Tüm Hastalar 34
4.4.2. Normal Kilolu Alt Grup 35
4.4.3. Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplar 36
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 46
7. ÖZET 47
8. ABSTRACT 48
9. KAYNAKLAR 49

TABLO LİSTESİ

Tablo I:	Avrupa Üroloji Derneği Prostat Kanseri Evrelemesi.....	13
Tablo II:	Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Prostat Kanseri Grade Gruplaması.....	14
Tablo III:	Lokalize ve Lokal İleri Evre PCA'da Rekürrens Risk Gruplaması..	14
Tablo IV:	PSA Düzeyleri ve Prostat Kanseri Riski.....	16
Tablo V:	Yaşa Göre PSA (ng/mL) Referans Aralıkları.....	17
Tablo VI:	DSÖ'ye Göre Uluslararası Obezite Sınıflaması.....	20
Tablo VII:	Çalışmaya Alınan Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri.....	27
Tablo VIII:	Vücut Kütle İndeksine Göre Alt Gruplarda Hasta Dağılımı.....	28
Tablo IX:	Tüm Hastalarda Yaş, VKİ, VYA, Plazma Hacmi, Prostat Hacmi, PSA, PSAD, PSAM ve PSAMR'nin PCA ile İlişkisi.....	29
Tablo X:	Dekatlara Göre Hasta Dağılımı.....	29
Tablo XI:	Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile Prostat Hacmi Arasındaki İlişki.....	30
Tablo XII:	Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile PSA Arasındaki İlişki.....	30
Tablo XIII:	Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile PSAD Arasındaki İlişki.....	31
Tablo XIV:	Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile PSAMR Arasındaki İlişki.....	31
Tablo XV:	Tüm Hastalar, Benign ve PCA Gruplarında Yaş ile PSA'nın Korelasyon Analizi Sonuçları.....	32
Tablo XVI:	PSA Değerinin Dekatlar Arasında Tüm Hastalar, Benign ve PCA Grubunda Karşılaştırılması.....	32
Tablo XVII:	Tüm Hastalar, Benign ve PCA Gruplarında Yaş ile PSAMR'nin Korelasyon Analizi Sonuçları.....	32
Tablo XVIII:	PSAMR Değerinin, Dekatlar Arasında, Tüm Hastalar, Benign ve PCA Grubu Arasındaki İlişkisi.....	33

Tablo XIX: Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obezler Arasında Benign ve PCA Gruplarında Yaş..... 33
Tablo XX: Gleason Skoruna Göre Alt Gruplarda PSA, PSAMR ve VKİ Değerleri..... 34
Tablo XXI: Tüm Hastalar İçin PSA ve PSAMR'nin AUC Değerleri ve Karşılaştırılması..... 35
Tablo XXII: Normal Kilolu Alt Grup İçin PSA ve PSAMR'nin AUC Değerleri ve Karşılaştırılması..... 36
Tablo XXIII: Aşırı Kilolu ve Obez Alt Grup İçin PSA ve PSAMR'nin AUC Değerleri ve Karşılaştırılması..... 38
Tablo XXIV: Yaşa Göre PSA Kullanılarak Biyopsi Yapılan Hastalar ve Patoloji Sonuçları..... 38
Tablo XXV: PSAMR Eşik Değerine Göre Hasta Patoloji Sonuçları..... 38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Prostatın J.E.McNeal Tarafından Tanımlanan Zonal Anatomisi..... 6

Şekil 2: Aksiyel Planda Prostatın J.E.Mcneal Tarafından Tanımlanan Zonal Anatomisi..... 7

Şekil 3: Sol Pelvik Otonomik Pleksus ve Pelvik Visera İle İlişkisini Gösteren Lateral Görünüm..... 8

Şekil 4: Tüm Hastalar İçin PSA ve PSAMR ROC Eğrileri..... 35

Şekil 5: VKİ'ye Göre Normal Kilolu Alt Grup İçin PSA ve PSAMR ROC Eğrileri..... 36

Şekil 6: VKİ'ye Göre Aşırı Kilolu + Obez Alt Grup İçin PSA ve PSAMR ROC Eğrileri..... 37

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

PCA:	Prostat Kanseri
PSA:	Prostat Spesifik Antijeni
EAU:	Avrupa Üroloji Derneği
PRM:	Parmakla Rektal Muayene
PCA3:	Prostat Kanser Geni 3
TRUS:	Transrektal Ultrasonografi
VKİ:	Vücut Kütle İndeksi
PSAMR:	Prostat Spesifik Antijeni Kütle Oranı
PV:	Prostat Hacmi
DHT:	Dihidrotestosteron
cm:	Santimetre
mm:	Milimetre
BPH:	Benign Prostat Hiperplazisi
PAF:	Prostatik Asit Fosfataz
ACT:	$Alfa_1$-antikimotripsin
fPSA:	Serbest Prostat Spesifik Antijeni
IARC:	Uluslararası Kanser Ajansı
BRCA-2:	Meme Kanseri Duyarlılığı Geni - 2
HPC1:	Herediter Prostat Kanser 1
IGF-1:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü - 1
TNF- α:	Tümör Nekrozu Faktörü - alfa
TGF-β:	Transforming Büyüme Faktörü - beta

il: İnterlökin

kg: Kilogram

m^2: Metrekare

COX: Siklooksijenaz

ng: Nanogram

mL: Mililitre

AÜSS: Alt Üriner Sistem Semptomları

TNM: Tümör – Nod – Metastaz

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

HIFU: Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrasonografi

%PSA: Serbest Prostat Spesifik Antijeni Yüzdesi

PSAD: Prostat Spesifik Antijeni Dansitesi

tzPSA: Transizyon Zonu Prostat Spesifik Antijeni Dansitesi

PSAV: Prostat Spesifik Antijeni Velositesi

PSADT: Prostat Spesifik Antijeni İkilenme Zamanı

PI-RADS: Prostat Görüntüleme, Raporlama ve Bilgi Sistemi

MR: Magnetik Rezonans

hK2: Human Kallikrein – 2

BİA: Biyoelektriksel İmpedans Analizi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DM: Diyabetes Mellitus

VYA Vücut Yüzey Alanı

PSAM Prostat Spesifik Antijeni Kütlesi

µg: Mikrogram

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

SD: Standart Sapma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri; Prostate Cancer (PCA), erkek nüfusunda akciğer kanserinden sonra ikinci sırada ölüme sebep olan kanser türüdür. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre 1984 yılından beri Amerikalı erkeklerde en sık görülen kutanöz olmayan kanserdir (1). Bir erkeğin yaşam boyu PCA tanısı alma riski %16,72, ölüm riski ise %2,57 dir. Gelişmiş ülkelerde daha büyük oranlarda görülebilmektedir. Avrupa'da özellikle kuzey ve batı kesimlerinde 200/100 000'den daha fazla görülmektedir (2). Prostat kanserine bağlı beş yıllık sağ kalıma bakıldığında, 1999–2001 yılları arasında %73,9 iken 2005-2007 yıllarında istikrarlı bir şekilde artarak %83,4'e ulaşmıştır (3). Otopsi çalışmalarında 50 yaş civarında PCA bulunma riski %30-50 iken bu oran 80 yaşında %80'e ulaşmaktadır (4). Amerika ve Avrupa Üroloji Derneklerinin kılavuzlarına göre tüm erkeklere 50 yaşından itibaren, ailesinde prostat kanseri hikayesi olan erkeklere 45 yaşından itibaren yılda bir defa prostat kanseri için kontrol önerilmektedir.

Zaman içerisinde erken evre ve/veya lokal PCA tanısı alan hasta sayısında artma görülse de PCA nedeniyle ölüm oranlarında azalma olduğu bilinmektedir. Bu azalma, total prostat spesifik antijeninin (PSA) kullanıma girmesi ile doğrudan ilişkilidir (5). Tanı araçlarının artan kullanımı, artan tanı oranları, tanı için harcanan para miktarını; tedavi edilecek hasta sayısının artması ise tedavi giderlerini arttırmaktadır. European Association of Urology; Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına bakıldığında, 2006 yılında Birleşik Krallık, Almanya, Fransa, İtalya, İspanya ve Hollanda'yı içine alan Avrupa ülkelerinde PCA için harcanan para 179 milyon Euro'ya ulaşmıştır (6). Giderek artan tanı ve tedavi giderleri, ayrıca özellikle lokalize hastalıkta tedavi yöntemlerindeki gelişmeler erken evre PCA tanısı konulmasında yeni arayışları ortaya çıkarmıştır. Bunun sonucunda parmakla rektal muayene (PRM) ve PSA dışında PSA türevleri ve Prostate Cancer Gene 3; prostat kanser geni 3 (PCA3) tanıda yardımcı yöntemler olarak kullanılmaktadır (7-12). Transrektal ultrasonografi de (TRUS) tanıda yardımcı bir yöntemdir. Prostat kanserinin kesin tanısı doku tanısı ile olmakta ve TRUS aynı zamanda prostat biyopsisi işlemine kılavuzluk etmektedir (13).

Literatürde obezitenin PCA riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (14, 15). Ayrıca birçok çalışmada PSA'nın vücut kütle indeksi (VKİ) ile ters orantılı olduğu gösterilmiş ve PSA'nın hemodilüsyon nedeniyle düşük ölçüldüğü sonucuna varılmıştır (16, 17). Hemodilüsyonel nedenlerle PSA değerinin düşük saptanması, küratif tedavi seçenekleri uygulanabilecek hastalara tanı konulamamasına neden olabilmektedir. Bu durum, hastalığa

bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırabilmekte, ayrıca ileri evre hastalık döneminde hastalık tedavisi ve olası komplikasyonların maliyetini de arttırmaktadır. Prostate Specific Antigene Mass Ratio; prostat spesifik antijeni kütle oranı (PSAMR) değerinin VKİ ve buna bağlı olarak intravenöz alanda dolaşan sıvı hacmi ve prostat volümü; prostat hacmi (PV) de formüle edilerek hesaplanması sebebiyle hemodilüsyonel etkileri ortadan kaldıracağı düşünülmektedir. Bu yönü ile PSAMR'nin PCA tanısında kullanılan ve kanser dışı hastalıklar nedeniyle de farklı sonuçlar verebilen PSA ve PSA türevlerine alternatif olarak kullanımı düşünülmektedir.

Bu çalışmada PSAMR değerinin PCA tanısında kullanım yeri, VKİ yüksek kişiler için pozitif öngörü değerine sahip olup olmadığı, PSA'ya üstünlüğünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ ve ANATOMİSİ

2.1.1. Embriyoloji

İntrauterin dönemde 11. haftanın sonlarında fötal testislerden testosteron üretimi başlar. Beş alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosteron (DHT) oluşur ve prostat gelişimi için en önemli hormonal uyarıdır. Ürogenital sinüsün son kısmı olan üretradan tübüler yapıda epitel hücreleri, beş ayrı grup şeklinde dışa doğru çıkıntı yaparlar. Bu hücresel proliferasyon mezonefrik kanalların üstünde ve altında gerçekleşir. Tübüller etrafındaki mezenkimal hücreler 16. haftadan itibaren müllerien tüberkül seviyesine doğru gelişmeye başlar. Ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışık bir kanal sistemi oluştururlar. Kanal sistemi glandüler yapıların devamı şeklinde gelişir, glandüler yapıların arasını fibromüsküler doku sarar ve mesane prostatik stroma ile devamlılık gösterir. Mezenkimal hücrelerin bir kısmı periferde yoğunlaşarak 16. haftanın sonlarında prostatik kapsülü oluşturmaya başlarlar. Kapsül yapısı 20-22. haftada belirgin hale gelip doğuma kadar gelişimi devam eder.

Beş ayrı epitelyal tomurcuklar prostatın anterior, posterior, median ve iki lateral loblarını oluştururlar. Gelişimin devamı sırasında beş lob, aralarında septa olmadan birleşirler. Lobların tübülleri birbirleri ile bağlantı yapmazlar. Anterior lob diğer loblarla aynı zamanda gelişse de dallanmaların çoğunu kaybederler. Doğumda anterior lob tübüllerinin lümenleri görülemez ve sadece epitelyum hücreleri tespit edilebilir. Posterior lob daha geniş ve yaygın, ancak sayıca daha az tübül yapısı barındırır. Posterior lob gelişimi devam ederek median ve lateral lobların posteriorunu laterallere doğru büyüyerek kapatır ve rektumdan hissedilen prostatik yüzeyi oluşturur. Ejakülatör kanallar Wolf kanalından gelişmektedir. Verumontanum ve prostatın santral zonunun da Wolf kanalı kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Potent androjen olan DHT'nin herhangi bir nedenle eksikliğinde prostat ya hiç gelişmez ya da rudimente halde kalır. Doğumdan altı-yedi hafta sonrasına kadar maternal östrojenler fötal dolaşımda kalırlar. Duktal epitelde skuamöz metaplazi ve belirgin duktal hiperplaziye sebep olurlar. Prostat glandı boyutu puberteye kadar yavaş yavaş ancak devamlı artış gösterir. Puberte ile beraber PV'de hızlı bir artış görülür ve yaklaşık iki katına ulaşır. Bu

hızlı hacim artışı glandüler yapılardaki androjen bağımlı hiperplazidir. Bu süreçte stromal/glandüler yapı oranı azalmaktadır (18).

2.1.2. Anatomi

Prostat, mesanenin inferiorunda, erkek üretrasının etrafına yerleşmiş fibromüsküloglandüler komponentleri olan komposit yapıya sahip, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Yaklaşık olarak kraniokaudal çapı dört cm, sağ-sol çapı üç cm, antero-posterior çapı ise iki cm dir, sağlıklı bir erişkinde ortalama 18 gramdır. Kabaca tabanı mesane boynuna bakan koni şekline benzetilebilir. Tabanı basis prostat, tepesi apeks prostat olarak isimlendirilir. Fasies anterior, fasies posterior ve fasies inferolateralis olarak isimlendirilen yüzeyleri bulunur. Basis prostat mesane boynuna yapışıktır. Üretra bu yüzü orta kısmın biraz ön tarafından delerek prostata girer. Apeks prostat, prostatın inferiorunda bulunan tepe kısmı olup, diyafragma ürogenitalenin üst yüzeyine oturur. Çizgili kas yapısında oluşmuş eksternal üretral sfinkter ile devam eder. Fasies posterior, transvers yönde düz, vertikal yönde biraz konvekstir. Rektum ile arasında septum rektovesikale denilen gevşek bağ tabakası yer alır. Bu sebeple rektal tuşe sırasında rektum duvarı prostat glandı üzerinde hareket ettirilebilir. Fasies anteriorun vertikal uzunluğu yaklaşık 2,5 cm'dir ve simfisiz pubis arasında iki cm kadar mesafe bulunur. Bu aralıkta Santorini ven pleksusu ile adipoz doku yer alır. Ayrıca bu aralıkta fasies anterior ile pubisin arkasında ligamentum puboprostatikum bulunur.

Prostatın lateral komşuluklarını, inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül ve periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Prostatın fibromüsküler stroması, prostat içindeki kas elemanları ve mesanenin detrüsör lifleri ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur (19). Kapsül 0,5 mm kalınlığında, kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmaktadır. Apeks kısmında kapsül devamlılığı olmayan trapezoid bölge olarak isimlendirilen alan vardır (20). Kapsül prostatın anterior ve anterolateral yüzeyinde endopelvik fasya ile karışır. Prostatın tabanında detrüsörün dış longitudinal lifleri birleşir ve kapsülün fibromüsküler dokusu ile harmanlanır.

Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda meydana gelir ve

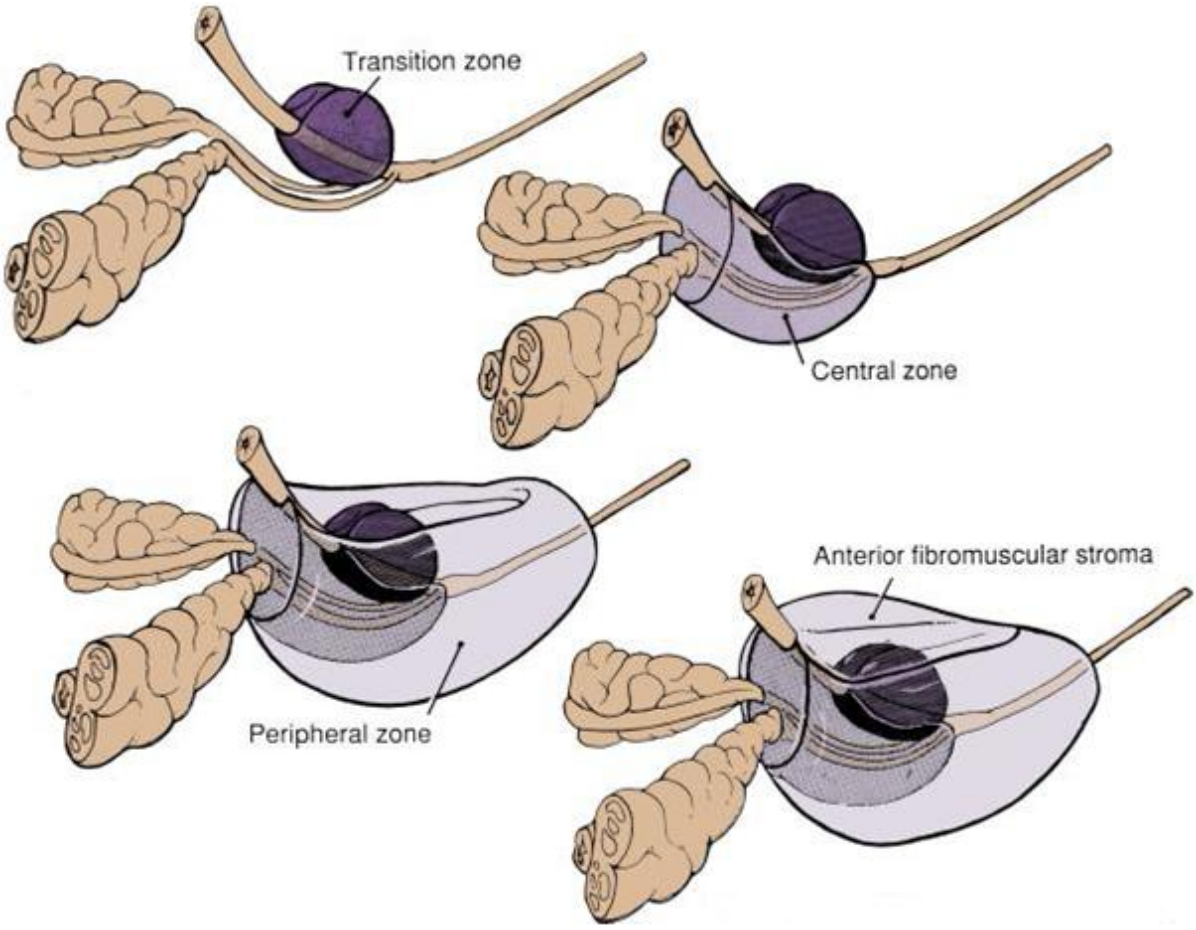
prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (21). Denonvillier fasyasının anterior ve posterior olarak iki tabakası gösterilmiştir (22).

Üretranın prostat içerisindeki segmenti yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır. Prostatik üretra basis ile apeks arasında tam orta kısımda öne doğru yaklaşık 35 derecelik bir açı yapar ancak sıfır ile 90 derece arasında değişebilir. Üretral kabartı arka orta hattın iç kısmından doğar, prostatik üretra boyunca seyreder ve apeks seviyesinde kaybolur. Bu kabartının her iki yanında tüm glandüler elemanların drene olduğu prostatik sinüsler mevcuttur. Üretral kabartı genişler ve arka duvarda verumontanum olarak çıkıntı yapar. Verumontanumun apeksinde prostatik utrikül olarak isimlendirilen, Müller kanal artığı olduğu düşünülen çukur vardır.

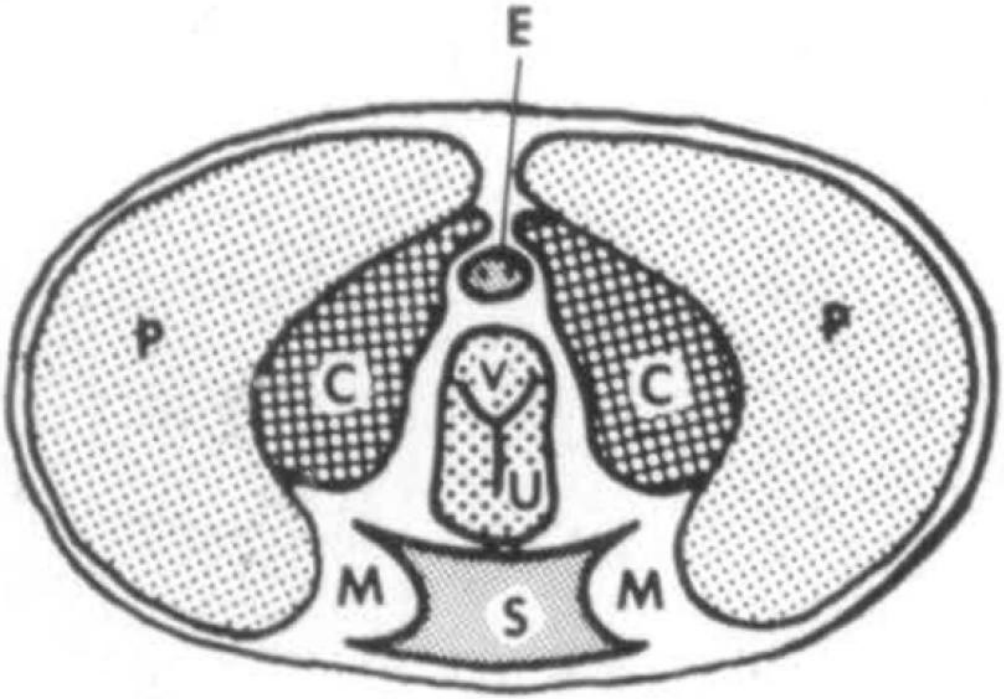
Seminal veziküller, prostatın superoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin mediyal kısımlarında birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar. Ejakulatuar kanallar prostata posteriordan girerler ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde, verumontanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (19).

McNeal (23), 1968 yılında zonal anatomi kavramını ortaya atmıştır. Buna göre prostat, anterior fibromüsküler stroma, transizyon zonu, santral zon ve periferal zondan oluşmaktadır (Şekil 1). Santral, periferal ve transizyon zonu prostatın glandüler yapısını oluşturmakta iken anterior fibromüsküler stroma ile preprostatik sfinkterik bölge olarak adlandırılan prostatik dokunun nonglandüler kısmını oluşturmaktadır. Periferal zon prostatın posterior ve lateral kısımlarını, prostatın yaklaşık %70'lik kısmını oluşturur. Klinik olarak önemi ise PCA'nın en sık geliştiği ve prostatitlerden en sık etkilenen zon olmasıdır. Santral zon glandüler prostat dokusunun yaklaşık %25'ini oluşturur ve prostat içerisinde seyreden ejakulatuar kanalların etrafını sarar. Transizyon zonu küçük periüretral bezlerin hemen periferinde yer alan, daha karmaşık glandüler yapıya sahip oluşumdur ve sağlıklı prostat dokusunda tüm prostatik dokunun %5'ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisinin (BPH) bu zondan geliştiği bilinmektedir. Transizyon zonu, komşuluğundaki periferal ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır. Anterior fibromüsküler stroma genellikle glandüler elemanlar içermeyen, kalın bir bağ dokusu kılıfıdır. Prostatın ön yüzünü tamamen kaplar ve prostat kapsülünün anterior kısmını oluşturur. Preprostatik sfinkter, verumontanumun superiorunda üretral düz kas elemanlarının yoğunlaşması ile oluşur ve

sfinkter mekanizmasına yardımcı olur. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu da önleyen mekanizmadır (24).



Şekil 1: Prostatın J.E.McNeal Tarafından Tanımlanan Zonal Anatomisi (23).

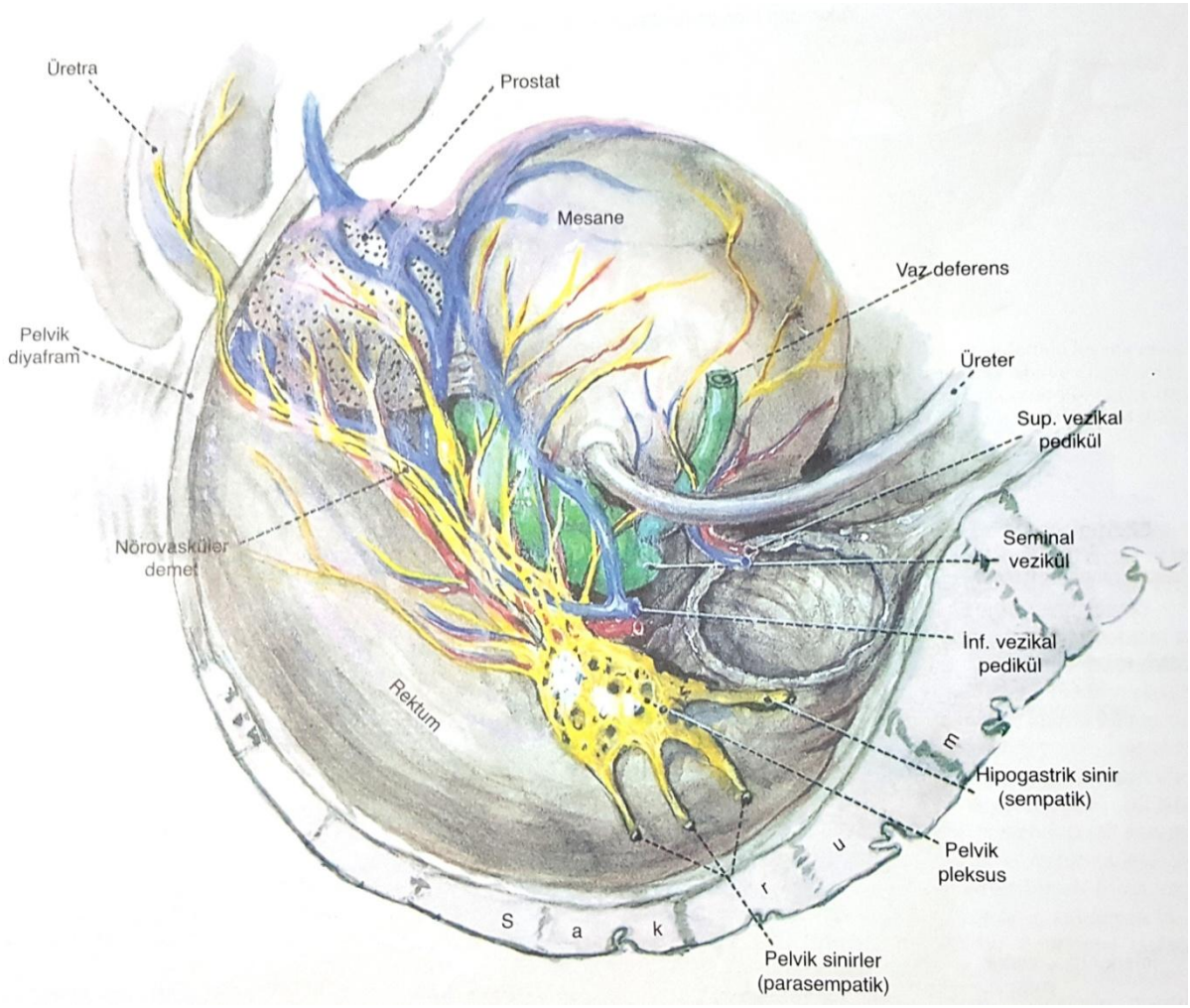


Şekil 2: Aksiyel Planda Prostatın J.E.McNeal Tarafından Tanımlanan Zonal Anatomisi (23). C: Santral zon, P= Periferik zon, E: Ejakülatör kanallar, M: Düz kas, S: Çizgili kas, V: Verumontanum, U: Periüretral stroma.

Prostatın temel arteriyal kanlanması, internal iliyak arterin anterior parçasının bir dalı olan inferior vezikal arterden sağlanır. İnferior vezikal arter prostata yaklaştıkça santral (üretral) ve periferal (kapsüler) dallara ayrılır. Üretral arterler vezikoprostatik bileşkeden saat dört ve sekiz hizasından üretraya dik girerek distale doğru üretraya paralel seyrederler. Bu arterler BPH da adenom dokusunu besleyen temel arterlerdir (25). Kapsüler arterler ise kavernöz sinirler ile beraber prostatın posterolateralinde nörovasküler bandle olarak seyrederler ve pelvik diyaframda son bulurlar (19). Arteria pudentalis interna ve arteria rektalis media da prostatın arteriyal beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir (26).

Prostatın venöz kanı periprostatik venöz pleksusa dökülür. Periprostatik venöz pleksus (dorsal ven pleksusu) symphisis pubisin hemen arkasında, penisin dorsal veni ile birleşir, inferior vezikal ven vasıtası ile internal iliak vene dökülür. Bu pleksusun presakral ve prevertebral pleksuslar ile bağlantıları vardır. Prostattan ayrılan lenf damarları obturator, eksternal iliak ve internal iliak lenf gangliyonlarına drene olur. Bu bölgelerin drenajı ise ana iliak lenf nodları ve daha sonra preaortik lenf nodlarına olur (26).

Prostat, torakal 10. ve lomber ikinci vertebralar arasından çıkan sempatik ve sakral ikinci, üçüncü ve dördüncü segmentlerden çıkan parasempatik sinir lifleri ile inerve edilir. Otonom sinir sistemleri pelvik alanda pelvik pleksusu oluşturur, bu pleksustan kavernozal sinirler vasıtası ile prostat innerve edilir. Sempatik sistem kapsül ve düz kas kontraksiyonlardan; parasempatik sistem ise sekretuar fonksiyonlardan sorumludur. Ayrıca işeme ve ejakülasyon fonksiyonları da prostatik inervasyon ile düzenlenir (27).



Şekil 3: Sol Pelvik Otonomik Pleksus ve Pelvik Visera İle İlişkisini Gösteren Lateral Görünüm (28).

2.2. HİSTOLOJİ, FİZYOLOJİ ve PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ

2.2.1. Histoloji

Sağlıklı erişkinde prostat, fibromüsküler stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler yapıda gland içerir. Glandlar ekskretuvar kanallar vasıtasıyla verumontanumun her iki yanına prostatik üretraya açılırlar. Androjen reseptörü bulunduran sekretuvar hücreler prostatik asinuslarda, prostatik kanallarda ve prostatik üretrada bulunur. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA sentezler. Bazal membran üzerini döşeyen bazal hücrelerin lokal regülatör maddelerin sentezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Prostatik üretra transizyonel epitelyum ile döşelidir ve prostatik kanallarda da varlığı bilinmektedir. Prostatik nöroendokrin hücreler ise kromogranin A, kromogranin B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekresyonu yaparlar. Tüm prostat dokusunun %30-70'ini oluşturan stroma ise fibröz ve müsküler yapılardan oluşmaktadır (18).

2.2.2. Fizyoloji

Prostat, içerisinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, PAF ve başka bazı proteazlar olan alkalen bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında prostatik kapsül de vaz deferens gibi kontrakte olur ve prostatik sekresyon prostatik üretraya iletilir, böylece semenin yapısına katılır. Alkalen yapıdaki prostatik sekresyonun fertilizasyonda önemli görevleri vardır. Semen yapısına katılan sitrat ozmotik dengenin sağlanmasında etkilidir. Çinkonun bakteriyostatik etkisinin olduğu düşünülmektedir. Sentezlenen PAF'nin semendeki görevi tam olarak bilinmemekte ancak metastatik prostat kanserinde serumda yükselmesi klinik olarak anlamlıdır.

2.2.3. Prostat Spesifik Antijeni ve Fizyolojik Etkisi

Prostatik sekresyon içerisinde en önemli molekül PSA'dır. Prostat spesifik antijen benzeri moleküller ve PSA prostatik ve seminal doku içerisinde 1970'li yıllarda adli tıp çalışmalarında bulunmuştur. Erkek serumunda ilk ölçümü 1980 yılını bulmuştur. İki yüz kırk aminoasitten oluşan, 33 kilodalton molekül ağırlığında, %7 karbonhidrat içeren, serin proteaz olarak çalışan ve human kallikrein gen ailesinin üyesi bir glikoproteindir. Prostat epitelyal hücrelerinin hemen hepsinde bulunur. Seminal bezlerden salınan bir protein olan semenojelin ejakulatın pıhtılaşmasını sağlayan ana proteindir. Serin proteaz olan PSA'nın biyolojik görevi

ise ejakulattaki pıhtıyı eritmektir, ancak bu mekanizmanın üreme fizyolojisi için önemi bilinmemektedir. Aynı zamanda normal meme dokusunda, anne sütünde ve kadınlarda da serumda saptanabilmiştir. Yoğun olarak prostattan sentezlenmesi sebebiyle kansere özgü değil dokuya özgü bir markerdir. Kompleks oluşturmuş PSA bir endojen serin proteaz inhibitörü olan alfa$_1$-antikimotripsine (ACT) kovalent bağ ile bağlanır. Ölçümlerde kullanılan teknolojinin ilerlemesi ve PSA'ya karşı üretilen monoklonal antikorlar ile daha kesin ölçümler yapılınca dolaşımda proteaz inhibitörüne bağlanmayan serbest PSA; free PSA (fPSA) olduğu anlaşılmıştır. Dolaşımda bulunan kompleks oluşturmuş PSA ve fPSA enzimatik olarak inaktiftir (18).

2.3. PROSTAT KANSERİ

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Prostat kanseri Avrupa'da 70 yaş üstü erkeklerde en sık görülen cilt dışı kanserdir. Özellikle gelişmiş ülkelerde insidansı 200/10 000'in üzerindedir. Güneydoğu Avrupa ülkelerinde insidansı artmaya devam etmektedir (2). İskandinav ülkeleri ve Kuzey Amerika'da en sık görülen kanser türüdür. Çin ve Japonya gibi Asya ülkelerinde düşük oranlarda saptanmaktadır, siyah ırkta bir buçuk kat daha fazladır (30,31). Ülkemizde ise Haydaroğlu ve ark.'nın (29) yaptığı çalışmada %6,1 ile altıncı sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan Globacan 2012 verilerine göre ülkemizde erkekler arasında PCA en sık görülen ikinci kanser türüdür. Aynı çalışma verilerine göre Amerika ve Avrupa'da ise birinci sıradadır (32).

2.3.2. Risk Faktörleri

Yaş, etnisite ve genetik faktörlerin PCA ile ilişkisi bilinmektedir. Birinci derece akrabaların birinde hastalık mevcutsa PCA riski iki kat, iki veya daha fazlasında mevcutsa 5-11 kat artmaktadır. Vakaların yaklaşık %9'u genetik geçişlidir, genetik faktör varsa genelde 55 yaş altında veya PCA'lı nüfusa göre 6-7 yıl daha erken tanı konulmaktadır (33,34). Bazı gen mutasyonlarının PCA ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Breast Cancer Susceptibility-2 (BRCA-2) gen mutasyonuna sahip hastalarda PCA riski artmakta, daha kötü prognoza sahip olmakta ve daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ailesel PCA tanılı

hastalarda PCA ile ilişkili genler birinci, 17. ve X kromozomunda saptanmıştır. Ayrıca herediter prostat kanser 1 (HPC1) geni birinci kromozom üzerine yerleşmiştir (35).

Yaş ile PCA riski artmakta olup PCA ileri yaş erkeklerin hastalığıdır. Yeni tanı almış hastaların %75'ten fazlası 65 yaş üzeri, 50 yaş altındakilerin oranı ise %1'dir (31).

Androjenlere duyarlı olması nedeniyle, PCA gelişiminde androjenler önemli rol oynamaktadır. Pubarjdan önce kastrasyon yapılan hastalarda PCA gelişmediği görülmüştür. Siroz gibi östrojen yüksekliğine sebep olan durumlarda PCA insidansı düşüktür. Vazektomili hastalarda arasındaki bağlantı net olarak bilinmese de PCA riski artmaktadır (36).

Diyet ile PCA arasındaki ilişki üzerinde duran çalışmalar da mevcuttur. Gözlemsel çalışmaların meta analizlerinde yüksek oranda yağ alımı ile PCA arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir (37). İnsidansı ve mortalitesi özellikle çoklu doymamış yağlar için yağ tüketiminin ortalama düzeyi ile koreledir (38). Hayvansal yağdan zengin beslenme, seks hormonlarının sentezini ve dolayısıyla androjen sentezini arttırarak özellikle PCA'ya bağlı mortaliteyi arttırmaktadır (39). Yağ tüketiminin çok olması, hormonal değişiklikler, insulin like growth factor-1 (IGF-1) artışı, oksidatif stres gibi nedenlerle PCA hücrelerinin proliferasyonunu hem in vitro hem de in vivo stimule ettiği, yağsız diyetin androjen bağımlı tümörlerin büyümesini azalttığı hayvan modelli çalışmalarda gösterilmiştir (40-42). Kırmızı et, kalsiyum, bol fruktoz içeren meyve ve alfa linolenik asitten zengin gıda tüketiminin PCA riskini arttırdığı düşünülmektedir (31,43). Fito-östrojen içeriği yüksek yiyecekler, likopen içeren sebze ve meyveler, özellikle domates; vitamin D, vitamin E, uzun zincirli omega 3 yağ asitleri ve selenyum gibi antioksidan maddelerin PCA riskini azalttığı bilinmektedir (31,43-45).

Memelilerde yağ dokunun tümör nekrozu faktörü–alfa (TNF-α), transforming growth factor–beta (TGF-β), interlökin (il)-6, il-8 ve il–10 gibi sitokinler üreterek endokrin etkileri vardır (46). Aynı zamanda VKİ ölçümü ile tespit edilen obezlerde oksidatif stres belirteçlerinin yüksek olduğu bilinmektedir (47,48). İki meta analizde VKİ'deki her beş kg/m^2 artış PCA'yı 1,05 kat arttırmaktadır (14,15). Obezitenin düşük riskli PCA için düşük risk faktörü, yüksek riskli PCA için ise yüksek risk faktörü olduğu üç büyük prospektif çalışmada belirlenmiştir (49-51). Bir diğer çalışma ise yüksek insülin, IGF-1, leptin ve östradiol düzeyleri ile agresif PCA arasında ilişkiyi içermektedir (52). Düşük PSA düzeyleri yüksek VKİ ile ilişkili bulunmuş olup düşük biyopsi oranlarına sebep olmaktadır (16).

Siklooksijenaz (COX) 2 enziminin PCA hücrelerinde aşırı eksprese edildiği saptanmıştır (53,54). Siklooksijenaz inhibitörü ilaç kullanımı ile prostoglandin sentezi azalmaktadır. Buna bağlı olarak PCA hücre proliferasyonu azalırken apoptozisin indüklendiği ve metastatik hastalığın azaldığı öne sürülmüştür (55,56).

2.3.3. Prostat Kanserinde Tarama

Prostat kanseri önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle PSA ve parmakla rektal muayene (PRM) ile tarama yapılabilmektedir. Tarama olarak kullanılan PSA ile organa sınırlı asemptomatik hastaların saptanabileceği gibi klinik önemi olmayan hastalar da tanı alabilmektedir. Bu durum iyi seçilmemiş hastaların gereksiz tedavi almalarına sebep olmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzuna göre tarama yapılacak kişilerin 10 yıllık yaşam beklentisi olmalıdır. Elli yaş üstü tüm erkeklere, ailesinde PCA öyküsü olan 45 yaş üstü erkeklere, Afrikalı Amerikanlarda 40 yaş üstünde PSA > 1 ng/mL ve yine Afrikalı Amerikanlarda 60 yaş üstü PSA > 2 ng/mL olan erkeklere iki yılda bir PSA bakılması önerilmektedir. Tarama programına alınan hastalara ne sıklıkta PSA bakılacağı net olarak bilinmemektedir. Risk altında olan hastalara iki yılda bir takip, risk faktörü olmayanlara ise sekiz yıl sonra PSA bakılması önerilmektedir (57). Tarama ile bir halk sağlığı sorunu da olan prostat kanseri mortalitesinde %45-70 arasında azalma olabileceği gösterilmiştir (58). Tarama uygulamasının dezavantajları da bulunmaktadır. Bir PCA'dan ölümü önlemek için, 1 410 erkeği taramak ve ilave 48 erkeği tedavi etmek gerekecektir (59). Bu sebeple tarama öncesi her hasta risk faktörleri, komorbit hastalıkları ve yaşam beklentisi göz önüne alınarak ayrı ayrı değerlendirilmeli, iyi bilgilendirme sonrası hasta ile beraber karar verilmelidir (60).

2.3.4. Prostat Kanserinde Klinik, Evre, Derece ve Risk Sınıflaması

Klinik: Erken evrelerde PCA asemptomatik olabilmektedir. Bunun yanında PCA'ya bağlı semptomlar arasında alt üriner sistem semptomları (AÜSS), hematuri, hemospermi; ileri evrelerde ise metastatik kemik hastalığında kemik ağrıları ve patolojik kırıklar, vertebral metastazlarda sinir basıları, lokal invaziv hastalıkta komşu organ disfonksiyonları ve hatta böbrek yetmezliği görülebilir.

Evreleme: Avrupa Üroloji Derneği tarafından PCA için tümör-nod-metastaz (TNM) evrelemesi en son 2009 yılında güncellenmiştir (Tablo I).

Tablo I: Avrupa Üroloji Derneği Prostat Kanseri Evrelemesi

TX	**Primer tümör değerlendirilemiyor.**
T0	**Primer tümöre ait kanıt yok.**
T1	**Palpe edilemeyen, görüntülenemeyen, insidental olarak saptanan tümör**
T1a	Tümörün insidental olarak rezeke edilen spesmenin %5 ve daha azında olması
T1b	Tümörün insidental olarak rezeke edilen spesmenin %5'inden daha fazla olması
T1c	Tümörün ince iğne biyopsisi ile saptanmış olması (PSA yüksekliği gibi nedenlerle)
T2	**Tümör prostat ile sınırlı**
T2a	Tümör bir lobun %50 ve daha azını tutmuş
T2b	Tümör bir lobun %50'sinden fazlasını tutmuş
T2c	Tümör her iki lobu da tutmuş
T3	**Tümör prostatik kapsül dışına çıkmış**
T3a	Tümör unilateral veya bilateral ekstrakapsüler alana yayılmış veya mesane boynuna mikroskopik invazyon yapmış
T3b	Tümör seminal vezikülleri invaze etmiş
T4	**Fikse tümör veya tümör seminal veziküller dışındaki komşu yapılara (rektum, eksternal üretral sfinkter, levator ani kası ve pelvik duvarlar) invazyon yapmış**
NX	**Rejyonel lenf nodu değerlendirilemiyor**
N0	**Rejyonel lenf nodu metastazı yok**
N1	**Rejyonel lenf nodu metastatzı mevcut**
MX	**Uzak metastaz değerlendirilemiyor**
M0	**Uzak metastaz yok**
M1	**Uzak metastaz mevcut**
M1a	Rejyonel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Uzak organ metastazlar mevcut

Derece: International Society of Urological Pathology; Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2014 çalışma grubu tarafından PCA için 2014 yılında derecelendirme kriterleri güncellenmiştir (Tablo II).

Tablo II: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği Prostat Kanseri Derece Gruplaması

Gleason Skoru	**Derece**
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4) veya (3+5) veya (5+3)	4
9-10	5

Risk Grupları: Avrupa Üroloji Derneği tarafından hazırlanan PCA'da biyokimyasal rekürrens riskleri gruplandırılmıştır (Tablo III).

Tablo III: Lokalize ve Lokal İleri Evre PCA'da Biyokimyasal Rekürrens Risk Gruplaması

Lokalize Hastalık			**İleri Evre Hastalık**
Düşük Risk	**Orta Risk**	**Yüksek Risk**	
PSA<10 ng/mL Gleason Skoru <7 T1c	PSA 10-20 ng/mL Gleason Skoru=7 T2b – T2c	PSA>20 ng/mL Gleason Skoru >7 ≥T3a	Herhangi PSA Herhangi Gleason Skoru N1, T3b-T4

2.3.5. Prostat Kanserinde Tanı

Prostat kanseri tanısında sıklıkla kullanılan tanı yöntemleri PRM, PSA düzeyi, PSA türevleri, PCA3 ve TRUS'dir. Kesin tanı ise histopatolojik inceleme ile konulmaktadır.

Parmakla Rektal Muayene: Prostat hastalıkları için en temel muayene yöntemi PRM'dir. Endürasyon, asimetri, boyut artışı, nodüller ve yüzey düzensizlikleri PRM ile tespit

edilebilen PCA bulgularıdır. Prostatın diğer benign hastalıklarında da bu bulgular ile karşılaşılabilir. Uygulamanın kolay olması sebebiyle PRM, PSA'nın yaygın kullanımından önce sıklıkla başvurulan bir tanı yöntemidir. Buna rağmen sadece PRM yapılan hastalarda erken evre PCA %23-45 oranında atlanabilmektedir (61,62). Sıklıkla periferik zondan gelişen PCA, küçük hacimli tümörlerin PRM ile tespit edilmesini mümkün kılmaktadır (63). Ancak PRM'nin pozitif öngörüsü %23-56 arasındadır (64). Bir metaanalizde ise PRM'nin pozitif öngörü değeri %39 olarak gösterilmiştir (65).

Tanıda PRM, PSA ile beraber kullanıldığında pozitif öngörü değeri artmaktadır ve PRM'nin pozitif öngörü değerinin, PSA 0-2,9 ng/mL arasında iken %4-11, PSA 3-9,9 ng/mL arasında iken %33-83 olduğu gösterilmiştir (66). Subjektif olan PRM'nin şüpheli bulguları prostat biyopsisi endikasyonu taşısa da pozitif öngörü değerinin düşük olması tek başına tanı için kullanımını sınırlandırmaktadır. Tanı için PSA ve TRUS'nin beraber kullanımı önerilmektedir (67).

Transrektal Ultrasonografi: Bin dokuz yüz altmış sekiz yılından itibaren prostatın görüntülenmesinde kullanılmıştır (68). Bin dokuz yüz seksen dokuz yılında prostat biyopsisi sırasında kullanımı ve altı kadran (sextant) biyopsi yöntemi tanımlanmıştır (69). Brakiterapi, kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi (HIFU) ve yüksek voltaj ışınlama gibi tedavi işlemlerinde de TRUS kullanım alanı kazanmıştır (70,71). Prostat kanseri tanısında gri skala görüntülemede tüm kanserlerin %39'u izoekoik, %1'i hiperekoik görülmektedir (72). Hipoekoik alanların kanser ile ilişkilendirilmesine karşın biyopsi sonuçlarının değerlendirildiği 4 000 hastalık bir seride, hipoekoik alanların izoekoik alanlara kıyasla kanser ile ilişkilendirilemeyeceği gösterilmiştir (73). Prostatik infarkt, lenfoma, BPH nodülleri ve granülomatöz prostatit de hipoekoik olarak izlenebilir. Nodüler BPH aynı zamanda izoekoik ve hiperekoik de olabilir (74). Hipoekoik görülen bir alanın kanser olma ihtimali ise %17-57 arasındadır (75). Nonpalpable tümörlerin %36 kadarı TRUS bulgusu verse de PRM ve PSA seviyesi normal olması durumunda TRUS'nin pozitif öngörüsü ancak %6'dır (76,77). Bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen TRUS'nin PCA evrelemesinde kullanımı oldukça sınırlıdır (73). Tüm bu bilgilere rağmen PCA'nın patognomonik sonografik bir bulgusundan bahsetmek halen imkansızdır.

Prostat Spesifik Antijeni: Human kallikrein gen ailesi üyesi olan PSA, PCA için tarama amacıyla kullanıldığı gibi tanı, tedaviye yanıt ve hastalık takibinde de klinikte kullanılan, vazgeçilmez bir tümör belirtecidir. Bin dokuz yüz yetmiş dokuzda prostat dokusunda saptanmasından sonra klinik kullanımı giderek artmıştır (78,79). Parmakla rektal muayene ve TRUS ile karşılaştırıldığında yüksek PSA düzeyi daha anlamlı bir testtir. Plazma PSA düzeyi ile kanser saptama oranı doğru orantılı olup PRM ve yüksek PSA'nın tek başlarına pozitif öngörü değerleri sırasıyla %31,4 ve %42,1'dir. Bu iki araç beraber kullanıldığında bu değer %60'a ulaşabilmektedir (80,81). Prostattan sentezlenen PSA'nın kansere değil dokuya özgü bir molekül olması bir takım dezavantajları beraberinde getirmektedir. İlk başlarda PSA eşik değeri 4 ng/mL olarak kabul edilmiş ancak bu değerin altında da PCA tanısı alan hastaların olduğu ve atlandığı anlaşılmıştır (80) (Tablo IV). Bu nedenle PSA'nın eşik değerinden söz etmek halen tartışmalıdır. Eşik değeri yüksek tutmak kür sağlanacak hastaların saptanamamasına, düşük tutmak ise gereksiz tedavi oranının artmasına yol açmaktadır (82).

Tablo IV: PSA Düzeyleri ve Prostat Kanseri Riski

PSA Düzeyi	**Prostat Kanseri Riski**	**Gleason ≥ 7 Prostat Kanseri Riski**
0 – 0,5	% 6,6	% 0,8
0,6 – 1	% 10,1	% 1
1,1 – 2	% 17	% 2
2,1 – 3	% 23,9	% 4,6
3,1 - 4	% 26,9	% 6,7

Benign prostat hiperplazisi tanılı hastalarda yıllık prostat hacmi artışının ortalama 1,8 ml olduğu düşünülmektedir (83). Prostat hacmi ile PSA düzeyi arasında logaritmik bağıntı olduğu gösterilmiştir (84). Bu sebeple genç hastalarda erken evre hastalığı atlamamak, ileri yaş hastalarda ise gereksiz girişimin önüne geçmek için yaşa özgü PSA kavramı geliştirilmiş ve referans aralıkları belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (85,86) (Tablo V).

Tablo V: Yaşa Göre PSA (ng/mL) Referans Aralıkları

Yaş Aralığı (Yıl)	Asyalı	Afrika Kökenli Amerikalı	Beyaz
40 – 49	0 - 2	0 - 2	0 - 2,5
50 – 59	0 - 3	0 - 3	0 - 3,5
60 – 69	0 - 4	0 - 4,5	0 - 4,5
70 - 79	0 - 5	0 - 5,5	0 - 6,5

Parmakla rektal muayene ve TRUS sonrası PSA değerinde yükselme olduğu bilinmektedir ancak klinik pratikte istatistiksel anlamlı olmadığı gösterilmiştir (87,88). Organa spesifik olması nedeniyle PSA'nın bazı durumlarda serum seviyesi artmaktadır. Bunlar arasında prostat masajı, prostat biyopsisi, üretral enstrümantasyon, inflamasyon, travma ve BPH sayılabilir (88). Serum PSA seviyesinin ejakülasyon sonrası daha çok 40 yaş üstü erkeklerde arttığı, 40 yaş altı erkeklerde etkilenmedi görülmüştür (89). Beş alfa redüktaz enzim inhibitörü kullanımı altıncı aydan itibaren serum PSA seviyesinde yaklaşık %50 oranında düşmeye sebep olmaktadır ancak yüzde PSA değeri (fPSA/PSA - %PSA) etkilenmemektedir (90). Bunun yanında antiandrojen ilaç kullanımı, kastrasyon, prostatektomi ve radyoterapi de serum PSA seviyesini düşürebilmektedir (91).

Bir glikoprotein olan PSA'nın yarı ömrü 2,6 gündür. Serbest PSA'nın yarı ömrü ise 1,5 gündür (92,93). Bir çalışmada renal transplantasyon sonrası fPSA seviyelerindeki azalmanın anlamlı olduğu, ancak PSA seviyesindeki değişmenin anlamlı olmadığı görülmüştür. Daha küçük bir molekül olan fPSA'nın renal klirens ile atıldığı düşünülmektedir (93,94). Bağlı PSA ise karaciğerde metabolize olarak elimine edilmektedir (95,96).

Serum PSA seviyesinin kesin eşik değerinin olmaması, benign hastalıklar, enstrümantasyon ve prostat masajı sonrası da yükselmesi spesifitesini düşürmektedir. Bu nedenle PCA erken tanısı için fPSA, %PSA, PSA dansitesi (PSAD), transizyon zonu PSAD (tzPSAD), PSA velositesi (PSAV), PSA Doubling Time; PSA ikilenme zamanı (PSADT) ve PSAMR kavramları geliştirilmiştir.

Serbest Prostat Spesifik Antijeni ve Serbest Prostat Spesifik Antijeni / Total Prostat Spesifik Antijeni: Prostat kanserli olguların serumlarında kanser olmayanlara oranla daha fazla kompleks PSA molekülü mevcut olur ve dolayısıyla fPSA daha azdır. Bu farklılığın ana sebebi, PSA'nın BPH'nin orijin aldığı transizyon zonu ile PCA'nın sıklıkla görüldüğü periferal zon dokularından farklı miktarlarda salgılanmasıdır (82). Bu sebeplerle fPSA'nın total PSA'ya oranı ile serbest PSA yüzdesi (%PSA) elde edilmektedir. Serbest PSA yüzdesi değerinin PSA'nın 4-10 ng/mL arasında kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir. Serum PSA seviyesinin belirtilen aralıktaki değerlerinde %PSA eşik değeri 0,25 olarak alındığında kanserlerin %95'i tanı alabilmekte, %20 hasta gereksiz biyopsiden korunmaktadır (97). Serum PSA değeri 4 ng/mL altında iken %PSA'nın PCA öngörü değeri belirsizdir. Hem PSA hem de fPSA değerleri yaş, prostat hacmi, beş alfa redüktaz enzim inhibitörü kullanımından etkilenmektedir. Ancak %PSA değeri etkilenmemektedir (82). Serbest PSA yüzdesinin PSAD ile karşılaştırıldığı çalışmada spesifitelerinin benzer olduğu saptanmış, %PSA'nın avantajı olarak TRUS gerektirmediği vurgulanmıştır (98).

Prostat Spesifik Antijeni Dansitesi ve Transizyon Zonu Prostat Spesifik Antijeni Dansitesi: Benign prostat hiperplazisinin yüksek prevalansa sahip olması ve PSA yükselmesine de sebep olması, PSA'nın organa spesifik olması nedeniyle bu hastalarda PSA yüksekliği kafa karıştırıcı olabilmektedir. Gram prostat dokusu başına üretilen PSA kabaca normal prostatta 0,1 ng/mL, BPH'de 0,3 ng/mL, PCA'da 3,5 ng/mL olarak hesaplanmıştır (99). Serum PSA değerinin 4-10 ng/mL arasında olduğu olguların ancak %25-30'unda PCA saptanmaktadır. Bu aralıkta PSA değerine sahip hastalarda PSA'nın prostat hacmine oranı ile PSAD kavramı geliştirilmiş ve eşik değer 0,15 (%15) olarak kabul edilmiştir (100). Prostat hacminin TRUS ile ölçülmesi daha doğru sonuçlar verse de subjektif olması tartışmaları doğurmuştur. Serum PSAD'nin yararlılığı bazı çalışmalarda onaylanamamıştır ancak PCA'nın agresifliği ile ilgisi olduğu gösterilmiştir (101-104).

Prostatın transizyon zonu PCA olmayan erkeklerde PSA'nın en çok üretildiği bölgedir (105). Bu sebeple PSA'nın transizyon zonu hacmine oranı geliştirilmiştir. Serum PSA seviyesi 4-10 ng/mL arası değerlerde PCA tespitinde duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek parametrenin tzPSAD olduğu gösterilmiş, eşik değeri 0,35 ng/mL olarak alındığında eşik değerin üzerinde PCA riski daha yüksek saptanmıştır (106,107).

Prostat Spesifik Antijeni Velositesi: Fizyolojik varyasyonlar nedeniyle PCA olsun veya olmasın PSA düzeyinde kısa dönem dalgalanmalar görülebilir. Ancak zamana göre PSA değişim oranının PCA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. En az altı ay arayla alınan en az üç PSA değerinin, PSA 4-10 ng/mL arasında, yıllık artışın 0,75 ng/mL ve üzerinde olması, %95 özgüllük ve %72 duyarlılık ile PCA saptayabileceği gösterilmiştir (108,109). Serum PSA seviyesinin 4 ng/mL ve altındaki değerler için PSAV değeri 0,35 ng/mL/yıl olarak saptanmıştır (82). Düşük PSA değerleri için PSAV 0,35 ng/mL/yıl ve daha yüksek olduğunda bir dekattan daha uzun süre boyunca beş kat hayatı tehdit eden PCA riski olduğu gösterilmiştir (110). Literatürde PSAV değerinin tek bir PSA değerine göre PCA öngörmede üstün olmadığını gösteren bilgiler de mevuttur. Hatta tedavi öncesi PSAV bakılan ve bakılmayan PCA vakalarının değerlendirildiği metaanalizde, PSAV'nin PSA'ya ek bilgi sağlamadığı savunulmaktadır (111-114). Tedavi öncesi PSAV değerinin progresif hastalık ve kötü prognozu öngörmede daha kullanışlı olabileceği düşünülmektedir (115).

Prostat Spesifik Antijeni İkilenme Zamanı: Serum PSA değerinin iki katına çıkması için gereken zamanın matematiksel olarak hesaplanmasıyla elde edilir. Tümörün doğal büyüme hızı hakkında bilgi vermektedir, prognozu öngörmede PSA'dan üstündür (116-117). Radikal prostatektomi sonrası lenf nodu tutulumu, Gleason skoru ve kapsül invazyonu ile PSADT arasında korelasyon saptanmış, biyokimyasal nüks ve progresyon ile ilişkili bulunmuştur (118,119).

Kompleks Prostat Spesifik Antijeni: Kompleks PSA (cPSA), serumda bulunan PSA'nın proteaz inhibitörlerine bağlı olan kısmını ifade etmektedir. Kompleks PSA'nın PCA olanlarda daha yüksek saptanması tanıda yardımcı yöntem olarak kullanılabileceğini akla getirmiştir (82). Serum PSA değerleri 2,6-4 ng/mL ve 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda cPSA'nın spesifitesi PSA'dan yüksek, %PSA ile benzer bulunmuştur (120-122). Bu testin avantajı tek bir test olması, fPSA ölçümüne gerek duyulmamasıdır.

Prostat Kanser Geni 3: Prostat kanser geni-3, prostat kanserli dokulardan daha fazla salınan, kodlama yapmayan, prostata özgü bir mRNA'dır. İdrar ile atılan miktarı ölçülmektedir. Prostat biyopsilerinde pozitif sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (123-125). İdrar PCA3 düzeyi ile Gleason skoru, Prostate Imaging and Reporting and Data System; prostat

görüntüleme, raporlama ve bilgi sistemi (PI-RADS) skoru ve normal multiparametrik MR görüntülemesine sahip kişilerde PCA ile ilişkili bulunmuştur (126-128).

Tanıya Yardımcı Diğer Belirteçler: Prostat dokusunda PSA molekülünün sentezi sırasında prekürsör olan pro-PSA üretilir. Ayrıca aktif fPSA, inaktif PSA ve kompleks olmayan intakt-PSA'ya bölünür. Pro-PSA ve intakt-PSA değerleri üzerinde yapılan çalışmalar mevcut olup tanıda yardımcı yöntem olarak kullanımı için henüz yeterli fikir birliğine varılamamıştır (82).

Human kallikrein-2 (hK2) molekülü PSA/kallikrein gen ailesi ile yakından ilişkilidir (82). Human kallikrein-2'nin malign hücrelerden daha fazla salındığı bilinmekle beraber tümör hacmi ve diferansiyasyon derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (129-131).

2.3.6. Prostat Kanseri ve Obezite

Obezite, en basit tanımı ile vücutta sağlığı bozacak ölçüde aşırı yağ birikimidir. Vücut kütlesinin erkeklerde %15-20'si, kadınlarda %25-30'u yağ doku olarak kabul edilmektedir. Vücuttaki yağ miktarındaki artış indirekt yöntemlerle kabaca hesaplanmaktadır. Yağ miktarı net hesaplanamadığından obezite varlığını ortaya koymak için VKİ kullanılmaktadır. Vücut kütle indeksi, kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Ayrıca biyoelektriksel impedans analizi (BİA) ile de hesaplama yapılabilmektedir (132,133). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından VKİ'ye göre sınıflandırma yapılmıştır (Tablo VI).

Tablo VI: DSÖ'ye Göre Uluslararası Obezite Sınıflaması

Tanım	**Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)**
Zayıf	<18,5
Normal Kilolu	18,5 – 24,99
Aşırı Kilolu	25 – 29,99
Obez	≥30

Obezite, giderek artan ve tüm toplumları etkileyen halk sağlığı sorunudur. Obezite sıklığının 1980'den günümüze iki kat arttığı DSÖ tarafından tespit edilmiş ve DSÖ 2002 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir.

Ülkemizde obez hasta oranı giderek artmaktadır. Geniş kapsamlı bir çalışmada 1998 yılında Türkiye'de obezite prevalansı %22,3 bulunmuş, aynı grubun 12 yıl sonra yaptığı çalışmada %31,2 bulunmuştur. On iki yıl içerisinde obezite prevalansında %40 artış saptanmıştır (134,135).

Obezitenin PCA için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Vücut kütle indeksindeki her beş kg/m^2 artış PCA riskini 1,05 kat arttırmaktadır (14,15). Obezite tanısına yönelik santral yağ kütlesi oranı hesaplamak için biyoelektriksel impedans analizinin daha doğru sonuç verdiği düşünülmektedir. Bu yöntem ile tespit edilen obezlerde yüksek dereceli PCA arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki VKİ ölçümü değerlerinden daha anlamlı bulunmuştur (136).

Çoklu doymamış yağ tüketiminin androjen sentezini ve IGF-1 düzeyini arttırarak PCA riskini ve mortalitesini arttırdığı anlaşılmıştır. Ayrıca obezite oksidatif stresi arttırarak PCA hücrelerinde proliferasyona sebep olduğu hayvan çalışmalarında hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir (38,41,137,138). Obezitenin düşük riskli PCA için düşük risk faktörü, yüksek riskli PCA için ise yüksek risk faktörü olduğu üç büyük prospektif çalışmada belirlenmiştir (50,51,139). İlginç olarak erken yaşta başlayan obezitenin agresif PCA ile ilişkisi varken ileri yaşlarda başlayan obezitenin PCA ile ilişkisinin zayıf olduğu saptanmıştır (140). Obez kişilerde daha fazla yandaş hastalık olması, bu hastaların hastanelere daha fazla başvurmalarına sebep olmaktadır. Bu sebeple tarama amacıyla yapılan tetkiklerle PCA tanısı daha erken konulmaktadır (141).

Metabolik sendrom, insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyonun birlikte görüldüğü bir tablodur (142). Memeli yağ dokusunda bazı sitokinlerin sentezlendiği bilinmektedir (46). Özellikle santral obezite ile beraber olan metabolik sendromda IGF-1 sentezi artar, insülin direnci gelişir ve tip iki diyabetes mellitus (DM) gelişir. Obezite ile PCA'nın ilişkisi bilinmekle beraber PCA'nın DM ile ilişkisine dair veriler çelişkilidir. Takip edilen DM tanılı hastaların ilk dönemlerinde insülin düzeyi yükselerek PCA için risk oluşturmakta, ilerleyen dönemlerde pankreas beta hücre hasarı geliştikten sonra azalan insülin düzeyi ile beraber PCA riski düşmektedir (143). Uzun süre DM tanısı ile takip edilen hastalarda PCA riskinin azaldığı da belirtilmiştir (144-146). Eğer yüksek insülin, c-peptit, IGF-1 ve leptin seviyeleri mevcutsa, kötü glisemik kontrol varsa agresif PCA riski artmakta olup insülin ve IGF-1'in mitojenik etkisinden kaynaklandığı savunulmaktadır (52,147-150).

Obezite prevalansı artarken PCA ile daha fazla karşılaşılacağı ve erken evre hastalığı saptamak için daha fazla uğraş verileceği öngörülebilir.

2.3.7. Prostat Spesifik Antijeni ve Obezite

Obezite, metabolik sendromun bir komponenti olmakla beraber tek başına da birçok metabolik komplikasyona sebep olmaktadır. Obezitede kardiyak outputun arttığı gösterilmiş ve hem total hem de intravasküler sıvı miktarında artışa sebep olduğu bilinmektedir (151,152). İntravasküler alanda bulunan sıvı miktarındaki artış, içerisinde bulunan moleküllerin ölçülen serum değerlerinin dilüsyonel etki ile düşük olmasına sebep olmaktadır. Bu dilüsyonel etki PSA için de geçerlidir. Vücut kütle indeksi yüksek kişilerde birim prostat dokusu başına üretilen PSA molekülü miktarı aynı olmasına rağmen, içerisinde dolaştığı sıvı miktarının artması halinde periferik kandan elde edilen serumda her mililitredeki PSA molekülü daha düşük miktarlarda tespit edilmektedir. Vücut kütle indeksi ile PSA değerleri arasında ters ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir (153-165).

Metabolik sendromun bir diğer komponenti olan DM'nin de PSA ve PCA üzerinde etkileri vardır. Tip iki DM olan kişilerde serum androjen miktarında azalma olmaktadır, bu sebeple DM tanılı hastaların PCA için düşük risk taşıdığı düşünülebilir (166). Çalışmalarda DM'nin serum androjen miktarını azaltmasına rağmen PSA'yı arttırdığı bulunmuştur (145,146,150,167,168).

Obez kişilerde artan prostat hacmi ve düşük PSA seviyesi, olası PCA tanısını zorlaştırmaktadır. Bu hastalarda daha belirleyici tümör markerlarına veya mevcut markerların özgüllüğünü ve duyarlılığını arttıran hesaplamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.8. Prostat Spesifik Antijeni Kütle Oranı

Sürekli üretilen ve elimine edilen PSA, fizyolojik olarak ekzokrin olarak salgılanan bir moleküldür. Serumdaki miktarı birim hacimde ölçülerek bir değer ortaya çıkmaktadır. Bu değerin dolaşan plazma hacminden etkilenmesi, araştırmacıları toplam PSA molekülünün miktarını hesaplamaya yönlendirmiştir. Prostat bezinin normal ve kanserli dokusunun birim hacim başına üretilen PSA miktarı bilinmektedir (99). Plazma hacmi, boy ve kilo ile hesaplanan vücut yüzey alanı (VYA) kullanılarak hesaplanabilmektedir. Bu metotla vücuttaki toplam PSA molekülü hesaplanarak PSA mass; PSA kütlesi (PSAM) elde edilebilmektedir (152). Hesaplanan PSAM değerinin birçok çalışmada obeziteden, metabolik

sendromdan ve insülin rezistansından etkilenmediği gösterilmiştir (17,152-154, 159,161,162,164).

Serum PSA değeri değişimi için prostat hacmi plazma hacminden daha belirleyici bir faktördür. Hesaplanan PSAM değerinin prostat hacmine bölünmesi ile PSAMR değeri elde edilerek prostat hacmi ve plazma hacminin etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Hesaplanan PSAMR değeri ile literatürde sınırlı bilgi mevcuttur. Bir çalışmada PSAMR'nin PCA taramasında kullanılabileceği belirtilmektedir (169). Hesaplanan PSAMR kullanımı, ilk biyopsi sonucu benign olan, PCA şüphesi devam eden erkeklerde, gereksiz yapılan ikinci biyopsileri %59,6 azaltmaktadır (170). Lokalize PCA nedeniyle radikal prostatektomi yapılan Gleason skoru yüksek hastalarda PSAMR daha yüksek bulunmuş, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrens için bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (171). Çalışmalarda PSAMR değeri, PSA için iyi bir alternatif olarak sonuçlar verse de sadece bir çalışmada mevcut yöntemlere üstün olmadığı ifade edilmektedir (172).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 14/01/2016 tarihli, 2015/745 protokol numaralı Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Ocak–Aralık 2016 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniğinde, TRUS eşliğinde transrektal prostat biyopsisi yapılmış hastaların, biyopsi protokol kayıt defteri, hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemine kayıtlı bilgileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınma kriterlerine sahip hastaların verileri toplanarak kaydedildi.

Çalışma için, yaş, PSA ve fPSA değerlerinin laboratuar sonuçları, boy, vücut ağırlığı ve prostat hacmi ölçümleri kullanıldı. Vücut kütle indeksi, VYA, plazma hacmi, %PSA, PSAD, PSAM ve PSAMR değerleri hesaplandı. Patoloji sonuçları dosya ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları taraması ile öğrenildi. Toplam 171 hastanın verileri kullanıldı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Şüpheli PRM bulgusu olan, PSA değeri 60 yaş ve altı için 2,5 ng/mL ve üzeri, 60 yaş üstü için 4 ng/mL ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Lokal ileri evre ve metastatik hastalığın çalışmaya alınmaması için PSA üst değeri 20 ng/mL olarak belirlendi. Serum PSA düzeyi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılan hastalar dahil edildi. Boy ve kilo ölçümleri, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniğinde bulunan "MedikaPlus" marka ölçü aleti ile yapılmış hastalar çalışmaya alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniğinde biyopsi sırasında kullanılan "General Electric" marka "LOGIQ C2" seri ultrasonografi cihazı ve 7,5 Mhz transrektal ultrasonografi probu ile elipsoid formül kullanılarak otomatik olarak ölçülmüş prostat hacmi değerleri kullanıldı.

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

Serum PSA, boy, kilo ve prostat hacmi kurumumuzda yapılmamış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Serum PSA değeri 20 ng/mL'den yüksek hastalar lokal ileri veya metastatik hastalık olabileceğinden dışlandı. Prostat hacmini azaltan herhangi bir cerrahi yöntem, minimal invaziv tedavi yöntemi uygulanmış olan veya beş alfa redüktaz inhibitörü kullananlar çalışmaya alınmadı. Herhangi bir malignite nedeniyle kemoterapi ve/veya

radyoterapi almış veya almaya devam eden hastalar, çalışma dışında tutuldu. Vücut sıvı ve elektrolit dağılımını ve atılımını etkileyen glukokortikoid, mineralokortikoid kullanan, herhangi bir hormon hastalığı, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Malabsorbsiyon ve beslenme yetersizliğine sebep olan kısa barsak sendromu, inflamatuar barsak hastalığı, kronik diare tanılı ve barsak rezeksiyonu yapılmış hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışma için gerekli verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. HESAPLANAN DEĞERLERİN FORMÜLLERİ

- Vücut Kütle İndeksi (kg/m^2): Vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğu $(m)^2$
- Vücut Yüzey Alanı (m^2): Vücut ağırlığı $(kg)^{0,425}$ x boy uzunluğu $(cm)^{0,725}$ x 0,007184
- Plazma Hacmi (L): Vücut yüzey alanı (m^2) x 1,67
- Serbest PSA Yüzdesi (%PSA): fPSA (ng/mL) / PSA (ng/mL) x 100
- Prostat Spesifik Antijeni Dansitesi (ng/mL^2): PSA (ng/mL) / prostat hacmi (mL)
- Prostat Spesifik Antijen Kütlesi (µg): PSA (ng/mL) x plazma hacmi (L)
- Prostat Spesifik Antijeni Kütle Oranı (µg/mL): PSA (ng/mL) x plazma hacmi (L) / prostat hacmi (mL)

3.4. GRUPLAR VE ALT GRUPLAR

Hastalar patoloji sonuçlarına göre benign ve patoloji sonucu adenokarsinom olanlar PCA olarak gruplandırıldı. Prostat kanseri grubu kendi içerisinde Gleason skoru 6, 7 ve 8-10 olacak şekilde alt gruplara ayrıldı.

Vücut kütle indeksi < 25 kg/m^2 olanlar normal kilolu, 25 ile 29,9 kg/m^2 arasında olanlar aşırı kilolu ve VKİ ≥ 30 kg/m^2 olanlar obez olarak alt gruplara ayrıldı.

Hastalar 40 – 49 yaş, 50 – 59 yaş, 60 – 69 yaş, 70 – 79 yaş, 80 yaş ve üzeri olmak üzere dekatlardan oluşan alt gruplara ayrıldı. Prostat spesifik antijeni ve PSAMR değerlerinin dekatlar arasındaki değişimi karşılaştırıldı, ayrıca dekatlara göre PCA sıklığında artış karşılaştırıldı.

Patoloji sonucuna göre gruplara ayrılan hastaların yaş, PSA, %PSA, PSAD, PSAM ve PSAMR değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca patoloji sonuçları VKİ'ne göre ayrılmış üç alt grupta da ayrı ayrı değerlendirildi. Vücut kütle indeksi alt gruplarında, PCA ve benign gruplar arasında PSA, PSAD, PSAM ve PSAMR değerleri karşılaştırıldı. Prostat kanseri tanısı için hem tüm hastalar, hem de VKİ alt gruplarında PSA ve PSAMR değerlerinin

Receiver Operating Characteristic Curve; alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrileri hazırlandı. Serum PSA ve PSAMR için ROC eğrileri altında kalan alanlar (AUC) ve birbirine üstünlükleri karşılaştırıldı. Hesaplanan PSAMR değeri için tüm hastalar ve VKİ alt gruplarında duyarlılık ve özgüllük analizleri yapıldı. Prostat kanseri tanısı için PSAMR eşik değeri elde edilmeye çalışıldı. Serum PSA değeri yerine elde edilen PSAMR eşik değerinin kullanıldığı durumda biyopsi endikasyonu konulan ve biyopsi gerekmeyecek olan hasta oranları incelendi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için PASW Statistics (SPSS - Statistical Package for the Social Sciences) 18.0.0 versiyonu ve ROC analizleri karşılaştırmaları için MedCalc Software bilgisayar programları kullanıldı. Normal dağılım gösterenler değişkenler için Pearson testi, Anova testi ve Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman's rho, Chi-square, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler sonucunda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. GENEL BULGULAR

Çalışmaya toplam 171 hasta alındı. Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve ± standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (25. persantil–75. persantil) değerleri verildi. Ayrıca tüm değişkenler için minimum ve maksimum değerleri de verildi (Tablo VII).

Tablo VII: Çalışmaya Alınan Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri

Tüm Hastalar (n=171)	**Sonuçlar**	**Minimum**	**Maksimum**
Yaş (x ± SD)	64,11 ± 6,65	45	83
VKİ (x ± SD)	26,90 ± 4,14	17,15	39,07
Prostat Hacmi (Medyan 25-75)	46 (33 – 68)	11	164
PSA (Medyan 25-75)	7,20 (5,28 – 9,72)	0,38	20
PSAM (Medyan 25-75)	22,93 (17,16 – 32,30)	1,29	62,41
PSAMR (Medyan 25-75)	0,467 (0,31 – 0,77)	0,20	4,49
Benign Grup (n=123)	**Sonuçlar**	**Minimum**	**Maksimum**
Yaş (x ± SD)	63,50 ± 5,90	45	78
VKİ (x ± SD)	26,75 ± 4,10	17,15	37,65
Prostat Hacmi (Medyan 25-75)	51 (39 - 75)	11	164
PSA (Medyan 25-75)	6,69 (5,16 – 9,50)	0,38	17,40
PSAM (Medyan 25-75)	21,94 (16,52 – 29,80)	1,29	52,46
PSAMR (Medyan 25-75)	0,40 (0,28 - ,061)	0,02	2,86
PCA Grubu (n=48)	**Sonuçlar**	**Minimum**	**Maksimum**
Yaş (x ± SD)	65,65 ± 8,13	49	83
VKİ (x ± SD)	27,27 ± 4,26	19,47	39,07
Prostat Hacmi (Medyan 25-75)	34,50 (27 – 46,75)	11,50	85
PSA (Medyan 25-75)	8,23 (5,80 – 12,34)	3,28	20
PSAM (Medyan 25-75)	26,66 (18,43 – 37,96)	10,96	62,41
PSAMR (Medyan 25-75)	0,76 (0,48 – 1,06)	0,17	4,49

Çalışmayaya alınan 171 hastadan altısına şüpheli PRM bulgusu olması nedeniyle biyopsi yapıldığı ve patoloji sonuçlarının benign olduğu saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda %72 (n:123) benign prostat dokusu, %28 (n:48) PCA saptandı. Bu hastalardan %34'ü (n:59) normal kilolu, %45'i (n:77) aşırı kilolu ve %21'inin (n:35) obez olduğu görüldü. Alt gruplara bakıldığında benign grubun VKİ'ye göre normal kilolu, aşırı kilolu ve obez alt grupları dağılım oranları sırasıyla %35 (n:44), %46 (n:56) ve %19 (n:23) bulundu; PCA grubunun dağılım oranları sırasıyla %31 (n:15), % 44 (n:21) ve % 25 (n:12) bulundu. Benign grupta obez hasta oranı daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,638) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Vücut Kütle İndeksine Göre Alt Gruplarda Hasta Dağılımı

	Normal Kilolu	**Aşırı Kilolu**	**Obez**	**Toplam**
Benign (n - %)	44 - %35	56 - %46	23 - %19	123 - %72
PCA (n - %)	15 - %31	21 - %44	12 - %25	48 - %28
Toplam (n - %)	59 - %35	77 - %45	35 - %20	171
	p=0,638			

4.2. PROSTAT KANSERİ ile DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİ

4.2.1. Tüm Hastalarda Değerlendirme

Çalışmamızda benign ve PCA gruplarının ortalama yaş değerlerinin benzer olduğu görüldü (Tablo IX). Dekatlar arasında PCA sıklığı incelendi. İleri dekatlarda PCA sıklığında artış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0,028) (Tablo X).

Benign ve PCA grupları incelendiğinde prostat hacmi PCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,001). Ancak PCA grubunda sırasıyla PSA, PSAD, PSAM ve PSAMR değerlerinin anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0,015 / p<0,001 / p=0,015 / p<0,001) (Tablo IX).

Benign ve PCA grubu arasında sırasıyla VYA, plazma hacmi ve VKİ istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,960 / p=0,960 / p=0,463) (Tablo IX).

Tablo IX: Tüm Hastalarda Yaş, VKİ, VYA, Plazma Hacmi, Prostat Hacmi, PSA, PSAD, PSAM ve PSAMR'nin PCA ile İlişkisi

	Benign	**PCA**	**p Değeri**
Yaş (x ±SD)	63,50 ± 5,90	65,65 ± 8,13	0,101
VKİ (x ±SD)	26,75 ± 4,10	27,27 ± 4,26	0,463
VYA (Medyan 25-75)	1,89 (1,79 – 2,03)	1,88 (1,80 – 1,99)	0,960
Plazma Hacmi (Medyan 25-75)	3,16 (2,99 – 3,39)	3,13 (3,01 – 3,32)	0,960
Prostat Hacmi (Medyan 25-75)	51 (39 - 75)	34,50 (27 - 46,75)	<0,001
PSA (Medyan 25-75)	6,7 (5,16 - 9,50)	8,23 (5,79 - 12,34)	0,015
PSAD (Medyan 25-75)	0,13 (0,86 - 0,20)	0,24 (0,15 - 0,33)	<0,001
PSAM (Medyan 25-75)	21,94 (16,52 - 29,80)	26,66 (18,43 - 37,96)	0,015
PSAMR (Medyan 25-75)	0,40 (0,28 - 0,61)	0,76 (0,48 - 1,10)	<0,001

Tablo X: Dekatlara Göre Hasta Dağılımı

	5. Dekat (n / %)	**6. Dekat (n / %)**	**7. Dekat (n / %)**	**8. Dekat (n / %)**	**9. Dekat (n / %)**	**Toplam (n / %)**
Benign	2 / %67	29 / %74	76 / %78	16 / %55	0	123
PCA	1 / %33	10 / %26	22 / %22	13 / %45	2 / %100	48
Toplam	3	39	98	29	2	171

4.2.2. Vücut Kütle İndeksi'ne Göre Alt Gruplarda Değerlendirme

Prostat Hacmi: Vücut kütle indeksine göre normal kilolu, aşırı kilolu ve obez alt gruplarda, her alt grup benign ve PCA olarak ayrılarak prostat hacimleri karşılaştırıldı. Normal kilolu, aşırı kilolu ve obez alt gruplarının her birinde prostat hacmi, PCA olanlarda anlamlı düşük bulundu (p=0,002). Normal kilolu alt gruptan obez alt gruba doğru prostat hacminin sırasıyla hem benign hem de PCA grubunda arttığı, istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,014 / p=0,046) (Tablo XI).

Tablo XI: Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile Prostat Hacmi Arasındaki İlişki

	Prostat Hacmi (Medyan 25-75)		
	Benign	**PCA**	**p Değeri**
Normal Kilolu	44,50 (34,50 - 64)	27 (25 - 32)	0,002
Aşırı Kilolu	50,75 (38,38 – 74,75)	36 (26 - 47)	0,002
Obez	72 (46 - 83)	39 (35 – 55,25)	0,002
	p=0,014	p=0,046	

Prostat Spesifik Antijeni: Tüm hastalar dikkate alındığında PSA, PCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,015). Ancak sırasıyla normal kilolu, aşırı kilolu ve obez alt gruplarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde benign ve PCA grubu arasında PSA değeri farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu (p=0,141 / p=0,070 / p=0,237) (Tablo XII).

Tablo XII: Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile PSA Arasındaki İlişki

	PSA (Medyan 25 - 75)		
	Benign	**PCA**	**p Değeri**
Normal Kilolu	7,01 (4,92 – 9,36)	7,50 (5,53 – 12,57)	0,141
Aşırı Kilolu	6,23 (5,07 – 10,49)	9,08 (5,99 – 13,05)	0,070
Obez	6,58 (5,83 – 8,70)	8,23 (6,79 – 9,57)	0,237
Tüm Hastalar	6,7 (5,16 - 9,50)	8,23 (5,79 - 12,34)	0,015

Prostat Spesifik Antijeni Dansitesi: Tüm hastalar dikkate alındığında ve VKİ'ye göre alt grupların üçünde de sırasıyla PSAD, PCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,001 / p<0,001 / p=0,005) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile PSAD Arasındaki İlişki

	PSAD (Medyan 25 - 75)		
	Benign	**PCA**	**p Değeri**
Normal Kilolu	0,14 (0,11 – 0,21)	0,25 (0,19 – 0,44)	0,001
Aşırı Kilolu	0,12 (0,08 – 0,22)	0,24 (0,15 – 0,41)	<0,001
Obez	0,10 (0,08 – 0,16)	0,21 (0,12 – 0,24)	0,005
Tüm Hastalar	0,13 (0,86 - 0,20)	0,24 (0,15 - 0,33)	<0,001

Prostat Spesifik Antijeni Kütle Oranı: Tüm hastalar dikkate alındığında ve VKİ'ye göre alt grupların üçünde de sırasıyla PSAMR, PCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001 / p<0,001 / p=0,006) (Tablo XIV).

Tablo XIV: Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplarında PCA ile PSAMR Arasındaki İlişki

	PSAMR (Medyan 25 - 75)		
	Benign	**PCA**	**p Değeri**
Normal Kilolu	0,44 (0,31 – 0,61)	0,79 (0,54 – 1,47)	<0,001
Aşırı Kilolu	0,38 (0,27 – 0,72)	0,71 (0,46 – 1,33)	<0,001
Obez	0,32 (0,28 – 0,55)	0,73 (0,42 – 0,93)	0,006
Tüm Hastalar	0,40 (0,28 - 0,61)	0,76 (0,48 - 1,10)	<0,001

4.3. DEĞİŞKENLERİN BİRBİRLERİ ile İLİŞKİSİ

4.3.1. Yaş ile Prostat Spesifik Antijeni

Prostat biyopsisi yapılmış tüm hastalar incelendiğinde yaş ile PSA düzeyi arasında pozitif yönde zayıf ve anlamlı bir korelasyon olduğu saptandı (p=0,002 / r=0,233). Yaş ile PSA arasında PCA grubunda pozitif yönde zayıf korelasyon olduğu bulundu (p=0,002 / r=0,427). Ancak benign grupta yaş ile PSA arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0,328) (Tablo XV).

Tablo XV: Tüm Hastalar, Benign ve PCA Gruplarında Yaş ile PSA'nın Korelasyon Analizi Sonuçları

	Yaş (x ± SD)	PSA (Medyan 25-75)	p Değeri	r Değeri
Tüm Hastalar	64,11 ± 6,65	7,2 (5,28 – 9,72)	0,002	0,233
Benign	63,50 ± 5,90	6,69 (5,16 – 9,50)	0,328	0,089
PCA	65,65 ± 8,13	8,23 (5,80 – 12,34)	0,002	0,427

Serum PSA değerinin tüm hastalarda ve PCA grubunda dekatlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ve dekat ilerledikçe arttığı ancak benign grupta değişmediği, artışın istatistiksel anlam taşımadığı görüldü (Tablo XVI).

Tablo XVI: PSA Değerinin Dekatlar Arasında Tüm Hastalar, Benign ve PCA Grubunda Karşılaştırılması

	PSA (Medyan 25-75)					
	5. Dekat	**6. Dekat**	**7. Dekat**	**8. Dekat**	**9. Dekat**	**p Değeri**
Tüm Hastalar	5,83 (4,33-yok)	6,38 (4,99-8,65)	7,30 (5,26-9,67)	7,53 (5,75-11,63)	13,92 (11,80-yok)	0,045
Benign	5,91 (5,83-yok)	6,50 (4,99-9,99)	6,76 (5,04-9,48)	7,13 (5,26-11,17)	Yok	0,899
PCA	4,33 (4,33-4,33)	5,99 (4,96-7,00)	9,55 (7,15-13,00)	8,32 (7,13-12,55)	13,92 (11,80-yok)	0,006

4.3.2. Yaş ile Prostat Spesifik Antijeni Kütle Oranı

Yaş ile PSAMR arasında sırasıyla tüm hastalar, benign grup ve PCA grubunda korelasyon bulunmadı (p=0,087 / p=0,920 / p=0,125) (Tablo XVII).

Tablo XVII: Tüm Hastalar, Benign ve PCA Gruplarında Yaş ile PSAMR'nin Korelasyon Analizi Sonuçları

	Yaş (x ± SD)	PSAMR (Medyan 25-75)	p Değeri
Tüm Hastalar	64,11 ± 6,65	0,467 (0,31 – 0,77)	0,087
Benign	63,50 ± 5,90	0,40 (0,28 - ,061)	0,920
PCA	65,65 ± 8,13	0,76 (0,48 – 1,06)	0,125

Tüm hastalarda, benign grupta ve PCA grubunda sırasıyla PSAMR değerinin dekatlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulundu (p=0,212 / p=0,440 / p=0,160) (Tablo XVIII).

Tablo XVIII: PSAMR Değerinin, Dekatlar Arasında, Tüm Hastalar, Benign ve PCA Grubu Arasındaki İlişkisi

	PSAMR (Medyan 25-75)					
	5. Dekat	**6. Dekat**	**7. Dekat**	**8. Dekat**	**9. Dekat**	**p Değeri**
Tüm Hastalar	0,30 (0,29-yok)	0,51 (0,28-0,63)	0,48 (0,31-0,81)	0,45 (0,30-0,73)	1,21 (0,75-yok)	0,212
Benign	0,31 (0,27-yok)	0,40 (0,27-0,57)	0,42 (0,30-0,72)	0,36 (0,22-0,51)	Yok	0,440
PCA	0,30 (0,30-0,30)	0,53 (0,46-0,79)	0,88 (0,53-1,37)	0,77 (0,45-1,19)	1,21 (0,75-yok)	0,160

4.3.3. Yaş ile Vücut Kütle İndeksine Göre Alt Gruplar

Benign grup içerisinde normal kilolu, aşırı kilolu ve obez hastaların yaşları karşılaştırıldığında, obez hastaların yaşının istatistiksel olarak anlamlı ve daha düşük olduğu saptandı (p=0,022). Prostat kanseri grubunda aşırı kilolu ve obez hastaların yaşının daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,490) (Tablo XIX).

Tablo XIX: Normal Kilolu, Aşırı Kilolu ve Obezler Arasında Benign ve PCA Gruplarında Yaş

	Benign (Yaş ± SD)	**PCA (Yaş ± SD)**
Normal Kilolu	64,41 ± 5,52	67,67 ± 7,72
Aşırı Kilolu	64,04 ± 5,49	65,10 ± 9,38
Obez	60,48 ± 6,80	64,08 ± 6,13
p Değeri	0,022	0,490

4.3.4. Gleason Skoru

Gleason Skoru İle Prostat Spesifik Antijeni ve Prostat Spesifik Antijeni Kütle Oranı: Çalışmamızda PCA tanısı alan hastaların patoloji sonuçlarının Gleason 6, Gleason 7 ve Gleason 8 olduğu görüldü. Çalışmaya alınan hiçbir hastada Gleason 9 veya Gleason 10 prostat adenokarsinomu saptanmadı. Sırasıyla PSA ve PSAMR ile Gleason derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,057 / p=0,132) (Tablo XX).

Gleason Skoru ile Vücut Kütle İndeksi: Çalışmamızda PCA grubunda Gleason skoru ile VKİ'ye göre alt gruplar arasında anlamı istatistiksel fark görülmedi (p=0,997) (Tablo XX).

Gleason Skoru ile Yaş: Çalışmamızda PCA grubunda Gleason skoru ile yaş arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p=0,113).

Tablo XX: Gleason Skoruna Göre Alt Gruplarda PSA, PSAMR ve VKİ Değerleri

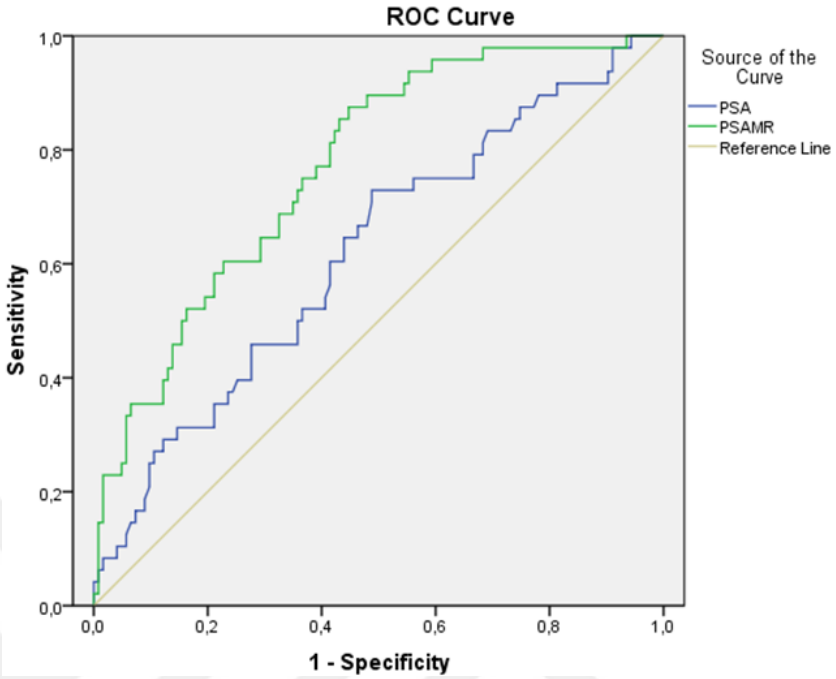
	Gleason 6	**Gleason 7**	**Gleason 8**	**p Değeri**
PSA	8,28 ±3,41	11,76 ±5,17	9,19 ±3,62	0,057
PSAMR	0,89 ±0,80	1,25 ±0,69	0,67 ±0,19	0,132
VKİ	27,24 ±4,53	27,29 ±4,01	27,38 ±4,00	0,997

4.4. PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ KÜTLE ORANI İÇİN SPESİFİTE, SENSİTİVİTE ve ROC EĞRİLERİ

4.4.1. Tüm Hastalar

Çalışmaya alınan tüm hastalar için PSA ve PSAMR'nin ROC eğrileri hazırlandı (Şekil 8). Hazırlanan ROC eğrilerinde PSA için duyarlılık %72,9, özgüllük %51,2 bulundu. Tüm hastalarda PSAMR için eşik değer 0,44 µg/mL olarak hesaplandı, bu eşik değerde duyarlılık %87,5, özgüllük %55,3 bulundu. Tüm hastalarda PSA için AUC=0,619, p=0,015, PSAMR için AUC=0,770 ve p<0,001 olarak hesaplandı. Her iki testin AUC

karşılaştırmasında PSAMR'nin PSA'dan istatistiksel olarak anlamlı ve üstün olduğu sonucuna varıldı (p<0,001) (Tablo XXI).



Şekil 4: Tüm Hastalar İçin PSA ve PSAMR ROC Eğrileri

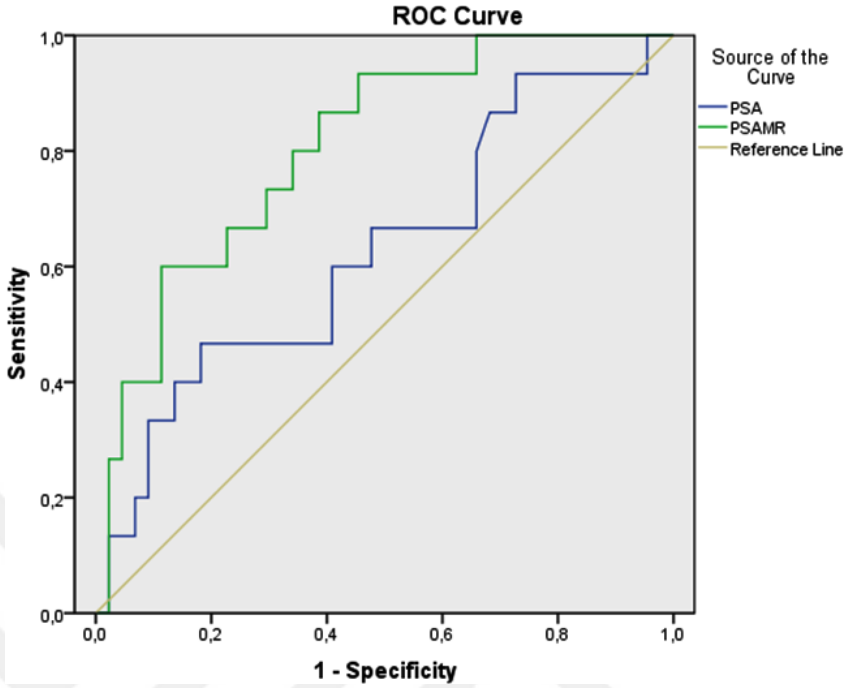
Tablo XXI: Tüm Hastalar İçin PSA ve PSAMR'nin AUC Değerleri ve Karşılaştırılması

	AUC	**p Değeri**	
PSA	0,619	0,015	**p < 0,001**
PSAMR	0,770	<0,001	

4.4.2. Normal Kilolu Alt Grup

Normal kilolu alt grup için PSA ve PSAMR'nin ROC eğrileri hazırlandı (Şekil 9). Hazırlanan ROC eğrilerinde PSA için duyarlılık %47, özgüllük %82; PSAMR için eşik değer 0,79 µg/mL olarak hesaplandı, bu eşik değerde duyarlılık %60, özgüllük %89 bulundu. Normal kilolu alt grupta PSA için AUC=0,628, p=0,141; PSAMR için AUC=0,808, ve p<0,001 olarak hesaplandı. Normal kilolu alt grupta benign olanlar ile PCA olanlar arasında PSA değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ancak PSAMR istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızda VKİ < 25 kg/m^2 altında olanlar için PSA'nın PCA için ayırt edici olmadığı, PSAMR'nin ise ileri düzeyde ayırt edici olduğu saptandı. Her iki

testin AUC karşılaştırmasında PSAMR'nin PSA'dan istatistiksel olarak anlamlı ve üstün olduğu sonucuna varıldı (p=0,023) (Tablo XXII).



Şekil 5: VKİ'ye Göre Normal Kilolu Alt Grup İçin PSA ve PSAMR ROC Eğrileri

Tablo XXII: Normal Kilolu Alt Grup İçin PSA ve PSAMR'nin AUC Değerleri ve Karşılaştırılması

	AUC	**p Değeri**	
PSA	0,628	0,141	**p < 0,023**
PSAMR	0,808	<0,001	

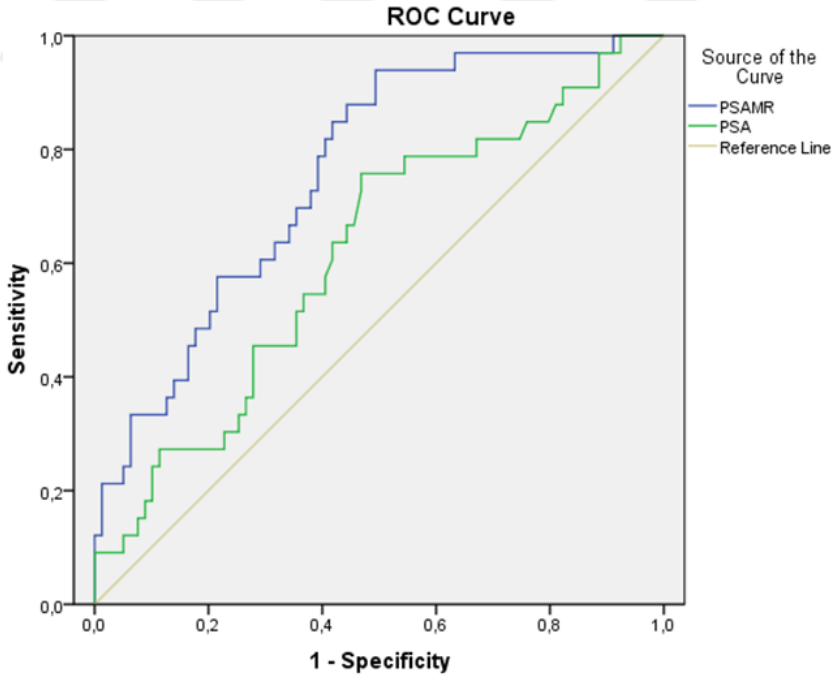
4.4.3. Aşırı Kilolu ve Obez Alt Gruplar

Aşırı kilolu alt grupta PSA için duyarlılık %76, özgüllük %50; PSAMR için eşik değer 0,44 µg/mL olarak hesaplandı, bu eşik değer için duyarlılık %91, özgüllük %57 bulundu. Aşırı kilolu alt grupta benign ile PCA grubu arasında PSA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,070), ancak PSAMR istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001).

Obez alt grupta PSA için duyarlılık %83, özgüllük %57; PSAMR için eşik değer 0,65 µg/mL olarak hesaplandı, bu eşik değer için duyarlılık %67, özgüllük %91 bulundu. Obez alt grupta benign olanlar ile PCA olanlar arasında PSA değerleri istatistiksel olarak

anlamlı bulunmadı (p=0,237), ancak PSAMR istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,006).

Aşırı kilolu ve obez alt gruplarında hasta sayısının az olması ve her ikisinde de yapılan ROC eğrilerinin benzer olması nedeniyle, aşırı kilolu ve obez alt grupları birleştirildi. Aşırı kilolu + obez alt grubu 112 hastadan oluştu. Yüz on iki hastadan 79'unun (%70,5) benign, 33'ünün (%29,5) PCA olduğu görüldü. Aşırı kilolu + obez alt grubunda PSA ve PSAMR için ROC eğrileri oluşturuldu (Şekil 10). Böylece VKİ normalin üstünde olan hastalara yönelik PSAMR duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edildi. Hazırlanan ROC eğrilerinde PSA için duyarlılık %76, özgüllük %53; PSAMR için eşik değer 0,37 µg/mL olarak hesaplandı, bu eşik değer için duyarlılık %94 ve özgüllük %50 olarak bulundu. Aşırı kilolu + obez alt grubunda PSA için AUC=0,620, p=0,046; PSAMR için AUC=0,759 ve p=0,001 olarak hesaplandı. Normalin üstünde VKİ'ye sahip olan bu alt grupta hem PSA hem de PSAMR değerleri PCA olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Her iki testin AUC karşılaştırmasında PSAMR'nin PSA'dan istatistiksel olarak anlamlı ve üstün olduğu sonucuna varıldı (p=0,001) (Tablo XXIII).



Şekil 6: VKİ'ye Göre Aşırı Kilolu + Obez Alt Grup İçin PSA ve PSAMR ROC Eğrileri

Tablo XXIII: Aşırı Kilolu ve Obez Alt Grup İçin PSA ve PSAMR'nin AUC Değerleri ve Karşılaştırılması

	AUC	p Değeri	
PSA	0,620	0,046	**p=0,001**
PSAMR	0,759	<0,001	

Prostat biyopsisi için yaşa göre PSA değeri kullanıldığında çalışmamızda 165 hastaya biyopsi yapıldığı görüldü. Bu hastalardan 48'inde (%29) PCA saptandı (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: Yaşa Göre PSA Kullanılarak Biyopsi Yapılan Hastalar ve Patoloji Sonuçları

Benign	PCA	Toplam
117 (%71)	48 (%29)	165

Çalışmamızda PSAMR eşik değeri 0,37 µg/mL olarak alındığında, 171 hastadan 113'ünün eşik değer üzerinde, 58'inin eşik değer altında olduğu görüldü. Eşik değer üzerinde olan 113 hastadan 45'inde (%40) PCA saptandı. Eşik değer altında olan 58 hastadan sadece üçünde (%5) PCA saptandı (Tablo XXV).

Tablo XXV: PSAMR Eşik Değerine Göre Hasta Patoloji Sonuçları

	Benign	PCA	Toplam
PSAMR < 0,37 µg/mL	55 (%95)	3 (%5)	58
PSAMR ≥ 0,37 µg/mL	68 (%60)	45 (%40)	113
Toplam	123	48	171

Tüm hastalar ele alındığında prostat biyopsisi endikasyonu için yaşa göre PSA yerine PSAMR eşik değeri 0,37 µg/mL kullanılırsa, prostat biyopsisi kararı verilen 165 hastadan 52'sine (%31,5) biyopsi kararı verilmeyeceği tespit edildi. Buna karşılık üç hastanın atlanacağı, tüm kanserliler içerisinde %6,25 olduğu ve patoloji sonuçlarının Gleason 6 adenokarsinom olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Prostat kanseri bir ileri yaş hastalığıdır. Dünya üzerinde bazı ülkelerde insidansı giderek artmaktadır. Ülkelere ve coğrafi bölgelere göre sıklığı değişmektedir (2,30,31). Uluslararası Kanser Ajansı tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada erkeklerde ikinci sırada görülen kanser türü olduğu bildirilmiştir (32). Beklenen yaşam süresinin giderek artması ve PCA'nın insidansının yaşla beraber artması, PCA taramasının ve erken evre hastalık tespitinin önemini gün yüzüne çıkarmaktadır. Bu ihtiyaç, araştırmacıları en doğru ve güvenilir tarama ve tanı testlerini geliştirmeye yönlendirmiştir.

Wang ve ark. (78) tarafından 1979'da PSA'nın keşfinden sonra PCA tanısında bir dönüm noktası olmuştur. Hem tarama, hem tanıda yardımcı yöntem, hem de hastalığın takibinde bir tümör belirteci olarak kullanımı giderek artmıştır. Belirteç olarak kullanılan PSA'nın PCA için pozitif öngörü değeri tek başına PRM'den daha üstündür. Bununla beraber PSA'nın PRM ile beraber kullanıldığında pozitif öngörü değerinin %60'a kadar çıktığı bilinmektedir (80,81). Üretilen PSA'nın kansere özgü değil de organa özgü olması, beraberinde bir takım dezavantajlar da getirmektedir. Klinik pratikte PSA yüksekliği ile karşılaşıldığında, olası erken evre PCA'nın asemptomatik olabileceğinden, PSA yüksekliğine sebep olabilecek benign patolojilerin ayırıcı tanısına ihtiyaç duyulmaktadır. Serum PSA değeri > 4 ng/mL seviyelerinde PCA pozitif öngörü değeri %17-32 arasındadır (82). Çalışmamıza dahil edilen hastalar incelendiğinde 171 hastadan 48'inde (%28) PCA saptandı. Serum PSA değeri PCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,015). Bu bulgunun literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Serum PSA yüksekliği ile biyopsi yapılan ve yüksek dereceli PCA saptanan hasta oranı %4,1-%11,7 arasındadır. Burada yüksek dereceli PCA, Gleason skoru ≥7 olarak kabul edilmiştir. Bu tanım çerçevesinde bakıldığında, çalışmamızda 18 hastada (%11) yüksek dereceli PCA tespit edilmiştir. Ayrıca Gleason skoru > 7 olan sekiz hasta (%5) tespit edildi. Bu verilerin literatür ile uyumlu olduğu görüldü (82).

Çalışmaya alınan 171 hastadan altısında şüpheli PRM bulgusu olduğu tespit edildi ve patoloji sonuçlarının benign olduğu görüldü.

Prostat kanseri gelişiminde risk faktörlerinden biri yaştır. Çalışmamızda benign grup ile PCA grubunun ortalama yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hastalar dekatlara ayrılarak incelendiğinde, ileri dekatlarda, PCA sıklığının arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Sekizinci dekatta 29 hastadan 13'ünün, dokuzuncu dekatta yer alan iki hastanın da PCA tanısı aldığı görüldü. Çalışmamızda

ileri dekatlarda hasta sayısının az olması nedeniyle daha çok hasta içeren çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

Yaşa bağlı PSA'nın artış göstermesi ise pratik uygulamada ayrı bir sorun oluşturmaktadır. Bu sebeple yaşa göre PSA kavramı geliştirildiği bilinmektedir (84-86). Yeni tanı almış hastaların %1 kadarı 50 yaş altındadır (31,173). Çalışmamızda 50 yaş altı PCA oranının %2 olduğu saptandı. Çalışmamıza dahil edilen, PSA değeri 4 ng/mL altında olan 14 hastadan sekizine yaşa göre PSA yüksekliği olması nedeniyle biyopsi yapıldığı görüldü. Bu sekiz hastadan üçünde Gleason skoru 6 prostat adenokarsinomu olduğu saptandı, diğer beş hastanın patolojisi benign olarak geldi. Çalışmamız, yaşa göre PSA eşik değerleri elde etmek için yeterli sayıda hasta verisi içermediğinden yaşa göre alt grup karşılaştırması yapılmadı. Buna rağmen PSA eşik değeri kadar yaşa göre PSA değerlerinin kullanılmasının yararlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda PSA ile Gleason skoru arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü (p=0,057). Çalışmamızda kaydedilen en yüksek PSA değeri 20 ng/mL olup bu değer Gleason skoru (3+4) 7 olan bir hastaya aittir. Çalışmamızda Gleason skoru dokuz ve 10 olan hasta bulunmamaktadır. Russel ve ark.'nın (174) yaptıkları benzer bir çalışmada, lokalize PCA'da PSA düzeyi ile Gleason skoru arasında ilişki bulunamamıştır. Stamey'in (175) 1990 yılında yapmış olduğu çalışmada ise PSA'nın klinik evre, tümör yükü ve Gleason skoru ile ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir. Literatürde PSA ve Gleason skoru arasında ilişkiyi içeren çok sayıda çalışma mevcuttur. Daha çok yüksek Gleason skorlarının olduğu serilerde PSA ile ilişki saptanmıştır (176-178). Bizim çalışmamızda lokalize PCA'da Gleason skorunun PSA ile ilişkisi yoktur. Bu konuda daha yüksek Gleason skoruna sahip hasta gruplarının da olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Shah ve ark.'nın (173) yaptığı çalışmada yaş artışı ile beraber Gleason skoru artışı bilinmesine rağmen çalışmamızda yaş ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu sonucun literatür ile uyumlu olmamasının sebebi, PSA değeri > 20 ng/mL olan ve yüksek Gleason skoruna sahip hastaların bulunmaması olduğu düşünülmektedir.

Prostat kanseri için bir risk faktörü de obezitedir. Dünya sağlık örgütü obezite sıklığının 1980'den günümüze iki kat artığını, obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir. Ülkemizde ise durum daha da ciddi olup son 12 yılda obezite prevalansının %40 artarak %31,2'ye ulaştığı görülmüştür (134,135). Obezitenin PCA riskini

arttırdığından, obezlerde PCA'yı erken evrede yakalamak için daha hassas davranmak gerekebilir (14, 15, 38, 41, 50, 51, 136-141).

Çalışmamızda tüm hastaların %35'i normal kilolu, %45'i aşırı kilolu ve %20'sinin obez olduğu saptandı. TURDEP II (134) çalışmasında ülkemizde obez oranı %31,2'dir. Bizim çalışmamızda oran daha düşük bulunmuştur. TURDEP II çalışmasında obez oranının bayanlarda ve genç kişilerde daha fazla olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda obezitenin daha fazla olduğu 45 yaş altı ve bayan hasta olmaması, oranın düşük olmasına sebep olmuştur. Obezite sıklığının benign grupta daha düşük yaşlarda görülmesi literatür ile uyumlu olurken, PCA grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamasının sebebi, çalışmaya alınan hasta sayısının etkisi olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda obez alt grup içerisinde PCA olanların oranının daha yüksek olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,638). Normal kilolu alt gruptan obez gruba doğru gidildikçe, hem benign hem de PCA grubunda, yaşın azaldığı, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışmamızda VKİ artışı ile PCA sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mitchell ve ark.'nın (179) çalışmasında, VKİ artışı ile Gleason skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda VKİ'ye göre alt gruplar ile Gleason skoru arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda EAU kılavuzuna göre yüksek riskli PCA kriterlerine uyan sekiz hasta bulunmakta, ikisi normal kilolu, beşi aşırı kilolu ve biri obezdir. İstatistiksel olarak karşılaştırma yapmak için daha çok hasta sayısına ihtiyaç vardır. Çalışmamıza PSA > 20 ng/mL ve metastaz bulgusu olan hastaları almadığımız için obezite ile PCA sıklığı arasında istatistiksel ilişki saptanmadığını düşünmekteyiz.

Literatürede VKİ artışı ile beraber prostat hacminde artış birçok çalışmada gösterilmiştir (17,152,153,157,179). Bizim çalışmamızda sırasıyla tüm hastalarda ve benign grupta VKİ ile prostat hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardır (p=0,010 / p=0,008). Obezite ile kanser yükü arasında da pozitif korelasyon bilinmesine rağmen, çalışmamızda PCA grubunda VKİ ile prostat hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak, VKİ'ye göre alt gruplardan normal kilolu alt gruptan obez alt gruba doğru prostat hacminin sırasıyla hem benign hem de PCA grubunda arttığı, istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,014 / p=0,046). Hastaların VKİ değerlerine göre alt gruplara ayrılmasının prostat hacmine etkisi daha net ortaya konulmuştur. Çalışmamızda

prostat hacminin PCA grubunda benign gruba göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu, VKİ'ye göre alt gruplar incelendiğinde sonucun değişmediği görüldü (p=0,002). Tedavi verilmediğinde BPH progresif şekilde prostat hacminin artmasına sebep olmaktadır. Prostat hacmi ile beraber PSA artışı da olabilmekte ve PSA'nın yaygın kullanımı sebebiyle PCA tanısı daha erken evrede, yani tümör hacmi artmadan saptanabilmektedir. Çalışmamıza PSA ≤ 20 ng/mL olan hastaların alındığı düşünüldüğünde, PCA olan grup, prostat hacmi daha fazla artmadan tanısı konulan hastalardan oluşmuştur. Ancak benign grubun çoğunu BPH olan kişiler oluşturduğundan, prostat hacminin bu sebeple benign grupta daha yüksek bulunduğu düşünülmektedir.

Vücut kütle indeksi artışı ile beraber periferik kanda ölçülen PSA değerlerinin daha düşük olduğu, bunun toplam plazma hacminin daha fazla olması nedeniyle dilüsyonel etki ile olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (16,17,152,153,156,157,159–165,179,180). Buna karşılık Hutterer ve ark. (181) tarafından 630 erkek hasta ile yapılan çalışmada, VKİ > 30 kg/m^2 olan hasta oranı %13,3 bulunmuştur. Ayrıca VKİ'nin radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens ve PCA'ya bağlı mortalite ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada VKİ artışı ile düşük PSA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (181). Bizim çalışmamızda da VKİ ile PSA değerleri arasında ilişki saptanmadı (p=0,968), VKİ ile PSA arasında sırasıyla benign ve PCA gruplarında da karşılaştırma yapıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,890 / p=0,991). Hem benign hem de PCA tanılı hastalarda VKİ artışı ile beraber prostat hacminin artması, PSA üzerinde, VKİ artışı ile beraber olan plazma hacmi artışından daha fazla etkili olmaktadır. Ölçülen serum PSA düzeyine artan plazma hacmi, artan prostat hacmi ve varsa PCA etkili olmakta, PSA için standart eşik değer belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Serum PSA değerinin prostat hacmine oranı ile elde edilen PSAD bir anlamda bu karmaşayı düzeltse de obezitenin etkisini ortadan kaldırmamaktadır (100,101,104,157).

Prostat hacminin, plazma hacminin ve PSA'nın VKİ'ye bağlı olarak değişmesi, araştırmacılara yeni kavramlar geliştirmesi için fikir kaynağı olmuştur. Serum PSA değeri ile hesaplanan PSAM'nin obezite, metabolik sendrom ve insülin rezistansından etkilenmediği bilinmektedir, plazma hacmi ile çarpılarak PSAMR değeri geliştirilmiştir.

Choi ve ark. (169) tarafından yapılan çalışmada, 2004–2008 yılları arasında, Güney Kore'de 3461 erkek incelenmiştir. Prostat hacmi ihmal edilerek yapılan karşılaştırmada, VKİ arttıkça düşük PSA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu

tespit edilmiştir. Yapılan analizde prostat hacmi ihmal edilerek, sadece plazma hacmi artışı ile olan PSA düşüklüğü göz önüne alınarak, obezler için tespit edilen yeni PSA eşik değerinin doğru sonuç vermeyeceği, gereksiz biyopsi sayısını arttıracağı düşünülmüştür. Obez hastalarda PSAMR değerinin daha stabil ve kullanılabilir bir parametre olduğu kabul edilebileceği düşünülmektedir.

Hong ve ark. (172) tarafından yapılan çalışmada, 2431 erkek hasta değerlendirilmiştir. PSA değeri 3-10 ng/mL arasında olan, TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi yapılan hastaların %30'unda PCA saptanmıştır. Bu çalışmada PCA olan hastaların daha yaşlı ve prostat hacimlerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da prostat hacmi PCA olanlarda anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). Çalışmamızda PCA olan grubun ortalama yaşı yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, yaş ve PCA sıklığı açısından literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Hong ve ark.'nın çalışmalarında PCA grubunda PSA ve PSAMR değerleri anlamlı yüksek bulunmuş olup çalışmamızda da PSA ve PSAMR değerleri PCA grubunda yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızın verileri, bu konudaki en geniş çalışma olan Hong ve ark.'nın çalışması ile örtüşmektedir. Hong ve ark.'nın çalışmalarında, tüm grupta kanser belirlemede PSAMR'nin tek başına PSA'dan daha üstün olduğu, ancak çok değişkenli analizler sonucunda PSA'ya ek katkı sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın yapıldığı Güney Kore'de obez kişi oranının %2'nin altında olması, yazar tarafından çalışmanın eksik yönü olarak yorumlanmıştır.

Lee ve ark. (171) tarafından 2013 yılında yayınlanan çalışmada lokalize PCA tanısıyla radikal prostatektomi yapılan 582 hasta, biyokimyasal rekürrens belirleyici parametreler açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada PSAMR ve Gleason skorunun biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiş, PSAMR için 0,4 μg/mL değeri eşik değer olarak kabul edilmiş ve bu değer üzerinde biyokimyasal rekürrens için yüksek risk varlığı gösterilmiştir. Gleason skoru ≥ 8 ise yine biyokimyasal rekürrens için yüksek risk kabul edilmiştir. Çalışmamızda PSAMR ile Gleason skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,132$). Çalışmamızda Gleason skoru 9 ve 10 olan hasta bulunmamaktadır. Lokalize PCA'da Gleason skorunun PSAMR ile ilişkisi olmasa da, daha yüksek Gleason skoruna sahip hasta gruplarının olduğu geniş kapsamlı çalışmalar ile bu sonuçlar daha sağlıklı değerlendirilebilir. Lee ve ark.'nın çalışmasında ortalama PSA 8,3 ng/mL, yaş 64,9 (44,5-83) bulunmuş, bizim çalışmamızda PCA grubunda ortalama PSA 8,23 ng/mL, yaş 65,65 (49-83) bulunmuş olup yaş ve PSA

açısından grupların benzer olduğu görüldü. Yazar tarafından bu çalışmanın eksik tarafının beş alfa redüktaz inhibitörü kullanımının tespit edilememesi olarak yorumlanmıştır. Bu çalışmanın da diğer çalışmalar gibi Güney Kore'de yapılması, obez hasta oranın düşük olduğunu düşündürmektedir.

Diğer bir çalışma ise Lee ve ark. (170) tarafından 2014 yılında yayınlanan, PSAMR'nin ilk prostat biyopsi sonucu benign gelen hastaların ikinci biyopsi kararı verilmesinde kullanımı konusunda olmuştur. Bu çalışmada da diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızda olduğu gibi PCA tanısı alanlarda prostat hacmi anlamlı düşük, yaş anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak, ikinci biyopsi endikasyonu için yapılması nedeniyle PSA değeri 4 ng/mL'den yüksek hastalar çalışmaya alınmış. Benign ve PCA grupları arasında PSA değeri farklı bulunmamış. İkinci biyopside kanser yakalama olasılığı yaş ile 1,06, şüpheli PRM bulgusunda 3,36, PSA yüksekliğinde 1,038 ve PSAMR yüksekliğinde 3,449 kat arttığı ortaya konmuştur. Lee ve ark.'nın bu çalışmasında, PSAMR'nin kullanılmasıyla %59,6 oranında gereksiz biyopsiden kaçınıldığı, PSAMR'nin ikinci biyopsi kararı vermede diğer PSA türevlerinden üstün olduğu gösterilmiştir. Yazar bu çalışmasını tek merkezli ve diğer ırkları içermemesi nedeniyle eleştirmiştir. Bu çalışmanın da Güney Kore'de yapılması VKİ etkisini değerlendirmede eksik kalacağı düşüncesini uyandırmıştır.

Çalışmamızda aşırı kilolu olanların %35, obez olanların %20 oranında olması, çalışmamızdaki hastaların önceki çalışmalara göre daha heterojen VKİ'ne sahip olduğunu gösterdi. Sırasıyla normal kilolu, aşırı kilolu ve obez alt gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, PCA grubunda PSA'nın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,141$ / $p=0,070$ / $p=0,237$). Çalışmamızda VKİ 25-29,9 kg/m^2 ve VKİ $\geq$ 30 kg/m^2 olan alt gruplarda PSAMR'nin PCA olanlarda anlamı yüksek olduğu saptandı. Normalin üzerinde VKİ değerine sahip olan hastalar için PSA'nın PCA pozitif öngörü değeri anlamsızken PSAMR'nin anlamlı olması özellikle, VKİ normalin üzerinde olan hastalarda kullanılabilir bir tanı testi olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanında ROC grafiği ve AUC değerlerine bakıldığında, VKİ $<$ 25 kg/m^2 olan normal kilolu alt grubunda da kullanılabileceğini göstermektedir.

Prostat biyopsisi endikasyon için yaşa göre PSA değeri kullanıldığında çalışmamızda 165 hastadan 48'inde (%29) PCA saptanabileceği görülmüştür.

Prostat biyopsisi endikasyonu için çalışmamızda hesaplanan PSAMR eşik değeri 0,37 µg/mL olarak alındığında, çalışmamızda eşik değer üstünde olan 113 hastadan 45'inde (%40) PCA tanısı olduğu anlaşılmıştır. Eşik değer altında olan 58 hastadan sadece üçünde (%5) PCA olduğu ve bu hastaların saptanamayacağı görülmüştür. Çalışmamız verilerine göre PCA tanı aracı olarak yukarıdaki eşik değerlerde PSA yerine PSAMR kullanıldığında 165 hastadan 52'sine (%31,5) biyopsi kararı verilmeyeceği, 52 hastaya karşılık ancak üç hastanın (%5) PCA tanısının saptanamyacağı görülmüştür.

Çalışmamızda tüm hastalar ve alt gruplar için PSAMR'nin daha yüksek pozitif öngörü değerine sahip olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Literatürde ile karşılaştırıldığında, PSAMR ile ilgili yapılan çalışmalar içerisinde obez hasta oranı en fazla olan çalışma bizim çalışmamızdır. Prostat spesifik antijeni kütle oranının daha fazla denek içeren randomize prospektif çalışmalar ile desteklenmesi daha faydalı olacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Serum PSA değeri tüm dünyada PCA tarama ve tanısında en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemidir. Fizyolojisi gereği PSA'nın hastalığa değil organa özgü olması birçok dezavantajı barındırmaktadır. Bu sebeple duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan PSA türevleri geliştirilmiştir. Çalışmalarda VKİ artışı ile beraber hemodilüsyonel etki ile PSA'nın doğru ölçülemediği düşüncesi, bir PSA türevi olan PSAMR'nin geliştirilmesine sebep olmuştur. Literatürde bu konu ile ilgili dört çalışma mevcut olup PCA tanısındaki yerinden daha çok, başka amaçlar için kullanımı araştırılmıştır. Çalışmamız, ülkemizde PSAMR'nin PCA tanısındaki yeri konusunda ilk çalışma olmuş ve PSA'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların desteklenmesi ve PSAMR'nin eşik değerinin daha iyi belirlenmesi için randomize prospektif ve daha çok denek içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

PROSTAT KANSERİNDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİ KÜTLE ORANININ YERİ

Amaç: Bu çalışmamızda amacımız, prostat spesifik antijeni kütle oranının prostat kanseri tanısında yerini ve mevcut testlere üstünlüğünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında prostat biyopsisi yapılan hastaların kayıtları incelendi. Boy, kilo, prostat spesifik antijeni ve prostat hacimleri kullanılarak vücut kütle indeksleri ve prostat spesifik antijeni kütle oranları hesaplandı. Vücut kütle indeksine göre alt gruplar oluşturuldu. Tüm hastalarda ve alt gruplarda prostat spesifik antijeni kütle oranının duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı. Prostat spesifik antijeni ile eğri altında kalan alanları karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için PASW Statistics 18.0.0 ve MedCalc Software bilgisayar programları kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 171 hasta alındı. %72'sinin (n:123) benign , %28'inin (n:48) kanser olduğu görüldü. Hastaların %45'inin (n:77) aşırı kilolu, %20'sinin (n:35) obez olduğu bulundu. Prostat kanseri grubunda prostat hacmi küçük; yaş, prostat spesifik antijeni, prostat spesifik antijeni kütle oranı anlamlı yüksek bulundu. Benign ve prostat kanseri grupları arasında normal kilolu, aşırı kilolu ve obez alt gruplarda prostat spesifik antijeninin anlamlı olmadığı, ancak prostat spesifik antijeni kütle oranının anlamlı yüksek olduğu görüldü. ROC analizinde eğri altında kalan alanlar karşılaştırıldığında, prostat spesifik antijeni kütle oranının tüm hastalarda ve alt gruplarda prostat spesifik antijenine göre anlamlı derecede daha üstün olduğu bulundu. Prostat spesifik antijeni kütle oranının eşik değeri 0,37 µg/mL olarak belirlendi.

Sonuç: Prostat spesifik antijeni kütle oranının prostat kanseri tanısında, prostat spesifik antijeni testinden daha üstün olduğu görüldü. Bu bulguların, daha geniş, randomize prospektif çalışmalarla desteklenmesi faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Obezite, Prostat spesifik antijeni

8. ABSTRACT

THE USAGE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN MASS RATIO IN PROSTATE CANCER

Introduction and Objective: In this study, our goal is to investigate usage and advantage of prostate-specific antigen mass ratio in prostate cancer.

Materials and Methods: The records of patients who underwent prostate biopsy were reviewed in Adnan Menderes University Medical School Urology Department. Body mass indexes and prostate-specific antigen mass ratios were calculated using height, weight, prostate-specific antigen, and prostate volumes. Subgroups were formed according to body mass index. Sensitivity and specificity of prostate-specific antigen mass ratio were calculated in all subjects and subgroups. The area of under the curve was compared with the prostate-specific antigen. PASW Statistics 18.0.0 and MedCalc Software computer programs were used for statistical analysis.

Results: 171 subjects were included to study. 72% (n: 123) of the subjects were healthy and 28% (n: 48) were cancer. 45% (n: 77) of the subjects were overweight and 20% (n: 35) were obese. The prostate volume in the prostate cancer group was small; age, prostate-specific antigen, prostate-specific antigen mass ratio were found to be significantly higher. Among the benign and prostate cancer groups, the prostate-specific antigen was not significant but the prostate-specific antigen mass ratio was significantly higher in the normal weight, overweight and obese subgroups. When comparing the areas of under the curve in the ROC analysis, it was found that the prostate-specific antigen mass ratio was significantly superior to the prostate-specific antigen in all subjects and subgroups. The threshold value of prostate-specific antigen mass ratio was determined as 0,37 μg/mL.

Conclusion: The prostate-specific antigen mass ratio was found to be superior to prostate-specific antigen testing in prostate cancer diagnosis. It would be useful to support these findings with larger, randomized prospective studies.

Key Words: Prostate Cancer, Obesity, Prostate-specific antigen

9. KAYNAKLAR

1. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Clinical Radiology 2006; 61: 142-153.
2. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer. 2013 Oct 8. pii: S0959-8049(13)00842-3.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 a population based study. Lancet Oncol 2014 Jan;15(1):23-34.
4. Whingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. CA Cancer J Clin 1995; 45:8-30.
5. Brown ML, Riley GF, Schussler N, Etzioni RD. Estimating health care costs related to cancer treatment from SEER-Medicare data. Medical Care 2002 Aug; 40 (8): IV-104-117
6. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol 2013 Nov;14(12):1165-74.
7. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol., 1994; 152: 2031.
8. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. Cancer, 1994; 74: 1667.
9. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology, 1994; 43: 601.
10. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. Urol Clin North Am. 1997; 24: 333.
11. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. A multicenter clinical trial evaluation of freePSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. J Urol. 1997; part 2, 157: 111, abstract 434.

12. Deras IL, Aubin SM, Blase A, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol 2008 Apr;179(4):1587-92.
13. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpable abnormal prostate. J Urol. 1989; 142: 66.
14. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control (2006) 17:989–1003.
15. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; 371: 569–78.
16. Baillargeon J, Pollock BH, Bradshaw ARP, Hernandez J, Basler J, Higgins B, Lynch S, Rozanski T, Troyer D, Thompson I. The Association of Body Mass Index and Prostate-Specific Antigen in a Population-Based Study. Cancer 2005;103:1092–5.
17. Choi HC, Park JH, Cho BL, Son KY, Yoo YJ, Kwon HT. The illusion of prostate-specific antigendecline in patients with metabolic syndrome and insulin resistance. BJU Int. 2011 Dec;108(11):1756-61.
18. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Gelişme, Moleküler Biyoloji ve Prostat Fizyolojisi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık, 2014: 2534-2557.
19. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sistemin Anatomisi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık, 2014: 55-59.
20. Lee F, Torp-Petersen ST, Siders DB, et al. Transrectal Ultrasound in the Diagnosis and Staging of Prostatic Carcinoma. Radiology. 1989; 170:609-615.
21. Raychaudhuri B, Cahill D. Pelvic fasciae in urology. Ann R Coll Surg Engl 2008; 90: 633–637.
22. Brooks JD, Eggener SE, Chao WM. Anatomy of the rectourethralis muscle. Eur Urol. 2002 Jan;41(1):94-100.
23. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968; 49: 347-57.
24. Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Second edition p-P, W.B. Saunders Co, 1998.

25. Flocks RH. The arterial disTRİBution within the prostate gland. Its role in transurethral prostatic resection. J Urol 1937; 37: 524 -48.
26. Baydinç YC, Beytur A. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji, Dördüncü Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2011: 1-20.
27. Davies MRQ. Anatomy of the nerve supply of the rectum, bladder and internal genitalia in anorectal dysgenesis in male. J Ped Surg 1997; 32(4):536-541.
28. Schlegal PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987; 138: 1403.
29. Haydaroğlu A, Bölükbaşı Y, Özsaran Z. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri: 34134 Olgunun değerlendirmesi. Türk Onkoloji Dergisi. 2007;22(1):22-8.
30. Estein JI. The prostate and seminal vesicles. In: Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA (eds). Stenberg's diagnostic surgical pathology, Volume 2. Fourth ed. Philadelphia, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2083-2132.
31. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008 Mar-Apr; 58(2): 71-96.
32. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Erişim Adresi: http://globocan.iarc.fr Erişim Tarihi: 28.01.2014.
33. Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol 2012 Oct;62(4):656-61.
34. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol 2012 Apr;30(2):143-8.
35. Montironi R, Scarpelli M, Lopez BA. Carcinoma of the prostate; inherited susceptibility, somatic gene defects and androgen receptors. Virchows Arch.444(6):503-8,2004.
36. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer.101:2371-490,2004.

37. Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, Stewart RE, Robbins MEC. Problems with the Assessment of Dietary Fat in Prostate Cancer Studies. Am J Epidemiol 2004;160:436–444.
38. Marks LS, Kojima M, Demarzo A, Heber D, Bostwick DG, Qian J, Dorey FJ, Veltri RW, Mohler JL, Partin AW. Prostate cancer in native Japanese and Japaneseamerican men: effects of dietary differences on prostatic tissue. Urology 64: 765–771, 2004.
39. Abouassaly R, Thompson IM, Platz EA, Klein EA. Prostat Kanserinde Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Hastalığın Önlenmesi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık, 2014: 2704-2725.
40. Steven K, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ. Growth of Dunning Transplantable Prostate Adenocarcinomas in Rats Fed Diets with Various Fat Contents. J Nutr. 1988 Jul;118(7):908-14.
41. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, Tao Y, Fair WR, Heston WD. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. J Natl Cancer Inst. 1995 Oct 4; 87(19):1456-62.
42. Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, Heber D. Decreased Growth of Human Prostate LNCaP Tumors in SCID Mice Fed a Low-Fat, Soy Protein Diet With Isoflavones. Nutr Cancer. 1999;35(2):130-6.
43. Lee DK, Chang C. Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88: 4043-54.
44. DiMascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys 1989; 274: 532.
45. Van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, et al. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 224.
46. Trayhurn P,Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British Journal of Nutrition (2004), 92, 347–355.
47. Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. Obesity and Systemic Oxidative Stress Clinical

Correlates of Oxidative Stress in The Framingham Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 434-439.

48. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J. Clin. Invest. 114:1752–1761 (2004).
49. Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, Lippman SM, Platz EA, Pollak MN, Thompson IM, Kristal AR. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Oct;15(10):1977-83.
50. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ, Calle EE. Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Prostate Cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(1):63–9.
51. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, Hurwitz P, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. Cancer. 2007 Feb 15;109(4):675-84.
52. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol. 2007 Aug;52(2):331-43. Epub 2007 May 2.
53. Gupta S, Srivastava M, Ahmed N, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. Prostate 2000;42;73-78.
54. Maadan S, Abel PD, Chaudhary KS, et al. Cytoplasmic induction and over-expression of cyclooxygenase 2 in human prostate cancer: implication for prevention and treatment. BJU Int. 2000; 86: 736-741.
55. Viljoen TC, van Aswegen CH, du Plessis DJ. Influence of acetylsalicylic acid metabolites on DU-145 prostatic cancer cell proliferation. Oncology 1995;52:465-469.
56. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase 2 and prostate carcinogenesis. Cancer Lett. 2003;191:125-135.
57. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No: CD004720.

58. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, DiTommaso D, Karnofski K, Gulati R, Penson DF, Feuer E. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. Cancer Causes Control. 2008 Mar;19(2):175-81. Epub 2007 Nov 20.

59. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.

60. Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol 2006 Mar;175(3 Pt 1):902-6.

61. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol. 1990 Jun;143(6):1146-52; discussion 1152-4.

62. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994 May;151(5):1283-90.

63. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology. 1993;42:365-74.

64. Stamey TA. Clinical and morphometric observations on prostate cancer. Med Sect Proc 1988;29-42.

65. Brawer MK. The diagnosis of prostatic carcinoma. Cancer. 1993;71:899-905.

66. Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1817.

67. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med. 1991 Apr 25;324(17):1156-61.

68. Wantanabe H, Kato H, Kato T, Masayoshi M. Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. Jpn J Urol 1968; 59:273-279.
69. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142:71-75.
70. Beerlage HP. Alternative therapies for localized prostate cancer. Curr Urol Rep. 2003 Jun;4(3):216-20.
71. Linden RA, Weiner PR, Gomella LG, Dicker AP, Suh DB, Trabulsi EJ, Valicenti RK. Technique of outpatient placement of intraprostatic fiducial markers before external beam radiotherapy. Urology. 2009 Apr;73(4):881-6. doi: 10.1016/j.urology.2008.10.071. Epub 2009 Feb 4.
72. Shinohara K, Scardino PT, Carter SS, Wheeler TM. Pathologic basis of the sonographic appearance of the normal and malignant prostate. Urol Clin North Am. 1989 Nov;16(4):675-91.
73. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. J Urol. 2004 Aug;172(2):512-4.
74. Trabulsi EJ, Halpern EJ, Gomella LG. Ultrasonografi ve Prostat Biyopsisi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık, 2014: 2735-2770-2747.
75. Frauscher F, Halpern EJ, Klauser A. Accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers as predictors of prostate carcinoma. Radiology. 2002 Apr;223(1):282-3; author reply 283-4.
76. Rifkin MD, Choi H. Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of the prostate. Radiology. 1988 Mar;166(3):619-22.
77. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Clinical Radiology 2006; 61: 142-153
78. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979 Sep;17(2):159-63.
79. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, CHU TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res. 1980 Jul;40(7):2428-32.

80. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2239-46.
81. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. Urol Clin North Am 1997;24:395-406.
82. Loeb S, Carter HB. Prostat Kanserinin Erken Tespiti, Tanısı ve Evrelemesi. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Üroloji, 10. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık, 2014: 2763-2770.
83. Bonilla JRC, Connel JD. Patern of prostate growth observed in placebo treated patients in the PLEES trail over four years. J Urol.1995;159(5);301.
84. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, et al. Serum PSA as a predictor of prostate volume in man with bening prostate hyperplasia. Urology 1999;53:581-89.
85. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen ina community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. JAMA. 1993 Aug 18;270(7):860-4.
86. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. N Engl J Med. 1996 Aug 1;335(5):304-10.
87. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of randomized study. J Urol. 1992; 148:83-6.
88. Park SC, Shin YS, Zhang LT, Kim DS, Kim SZ, Park NC, Ahn TY, Kim JJ, Lee SW, So I, Park JK. Prospective investigation of change in the prostate-specific antigens after various urologic procedures. Clin Interv Aging. 2015 Jul 29;10:1213-8.
89. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. Ejeculation increases the serum PSA concentration. Urology 1996;47(4):511-6.
90. Stenman UH, Alfthan H. Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA ın serum. J Urol. Abstract 1547;1996;155(5):698.
91. Gormley GJ, Ng J, Cook T, Stoner E, Guess H, Walsh P. Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. Urology. 1994;43:53-8; discussion 8-9.

92. Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. BJU Int 2000;86:652-8.
93. Bjork T, Piironen T, Pettersson K, et al. Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer. Urology 1996;48:882-8.
94. Mahdavi R, Zeraati A, Tavakkoli M, Aghamohammadpour K, Ghoreifi A. Effect of kidney transplantation on early and late post-transplant prostate-specific antigen levels. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014 Mar;25(2):362-6.
95. Pizzo SV, Mast AE, Feldman SR, Salvesen G. In vivo catabolism of antichymotripsin is mediated by the serpin receptor which binds proteinase inhibitor, antitrombin II and heparin cofactor II. Biochem biophys Acta 1988;967:158.
96. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, et al. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. J Urol 1997;158:1867-9.
97. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998 May 20;279(19):1542-7.
98. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology. 2000 Aug 1;56(2):255-60.
99. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med. 1987;317:909-16.
100. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):817-21.
101. Taneja SS, Tran K, Lepor H. Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. Urology. 2001 Aug;58(2):222-7.

102.Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI. Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. J Urol. 2002 Mar;167(3): 1231-4.

103.Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol. 2007 Dec;178(6):2359-64; discussion 2364-5. Epub 2007 Oct 22.

104.Kundu SD, Roehl KA, Yu X, Antenor JA, Suarez BK, Catalona WJ. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness. J Urol. 2007 Feb;177(2):505-9.

105.Lepor H, Wang B, Shapiro E. Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. Urology. 1994 Aug;44(2):199-205.

106.Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, Marberger M. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology. 1999 Sep;54(3):517-22.

107.Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology, 1994; 43: 601.

108.Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.

109.Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. Urol Clin North Am. 1997 May;24(2):333-8.

110.Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. J Natl Cancer Inst. 2006 Nov 1;98(21):1521-7.

111.Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schröder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). Urology. 2004 Feb;63(2):309-13; discussion 313-5.

112. Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, Cronin AM, O'Brien MF, Pettersson K, Roobol MJ, Aus G, Scardino PT, Hugosson J, Schröder FH, Lilja H. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: result from a large, representative, population-based cohort. Eur Urol. 2009 Nov;56(5):753-60. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.047. Epub 2009 Aug 7.

113. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, Scardino PT, Eastham JA, Vickers AJ, Lilja H. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3591-7. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9794. Epub 2009 Jun 8.

114. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol. 2009 Jan 20;27(3):398-403. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1685. Epub 2008 Dec 8.

115. Loeb S, Sutherland DE, D'Amico AV, Roehl KA, Catalona WJ. PSA velocity is associated with gleason score in radical prostatectomy specimen: marker for prostate cancer aggressiveness. Urology. 2008 Nov;72(5):1116-20; discussion 1120. doi: 10.1016/j.urology.2008.01.082. Epub 2008 Jun 24.

116. Semjonow A, Schmid HP. The rise and fall of PSA: clinical implications of prostate specific antigen kinetics. Urol Res. 2002;30:85-8.

117. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol. 2008;179:2181-5; discussion 5-6.

118. Pruthi RS, Johnstone I, Tu IP, Stamey TA. Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: correlation with histologic characteristics of the primary cancer. Urology. 1997;49:737-42.

119. D'Amico AV, Hanks GE. Linear regressive analysis using prostate-specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. Cancer. 1993;72:2638-43.

120. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, Goldblatt J, Smith C, Schwartz MK, Bruzek DJ, Morris DL, Sokoll LJ, Chan DW, Yeung KK, Partin AW, Allard WJ. Complexed

prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. J Urol. 2000 May;163(5):1476-80.

121. Okegawa T, Noda H, Nutahara K, Higashihara E. Comparison of two investigative assays for the complexed prostate-specific antigen in total prostate-specific antigen between 4.1 and 10.0 ng/mL. Urology. 2000 May;55(5):700-4.

122. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. BJU Int. 2004 Jul;94(1):47-50.

123. Sokoll LJ, Ellis W, Lange P, Noteboom J, Elliott DJ, Deras IL, Blase A, Koo S, Sarno M, Rittenhouse H, Groskopf J, Vessella RL. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. Clin Chim Acta. 2008 Mar;389(1-2):1-6. Epub 2007 Nov 17.

124. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, Huland H, Abbou CC, Remzi M, Tinzl M, Feyerabend S, Stillebroer AB, van Gils MP, Schalken JA. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. Eur Urol. 2008 Nov;54(5):1081-8. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.071. Epub 2008 Jun 26.

125. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, Cancio AT, Desaulniers M, Ellis WJ, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. Urology. 2007 Mar;69(3):532-5.

126. Fenstermaker M, Mendhiratta N, Bjurlin MA, Meng X, Rosenkrantz AB, Huang R, Deng FM, Zhou M, Huang WC, Lepor H, Taneja SS. Risk Stratification by Urinary Prostate Cancer Gene 3 Testing Before Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion targeted Prostate Biopsy Among Men With No History of Biopsy. Urology. 2017 Jan;99:174-179. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.022. Epub 2016 Aug 22.

127. Greene DJ, Elshafei A, Nyame YA, Kara O, Malkoc E, Gao T, Jones JS. External validation of a PCA-3-based nomogram for predicting prostate cancer and high grade cancer on initial prostate biopsy. Prostate. 2016 Aug;76(11):1019-23. doi: 10.1002/pros.23197. Epub 2016 May 16.

128.De Luca S, Passera R, Cattaneo G, Manfredi M, Mele F, Fiori C, Bollito E, Cirillo S, Porpiglia F. High prostate cancer gene 3 (PCA3) scores are associated with elevated Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) grade and biopsy Gleason score, at magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion software-based targeted prostate biopsy after a previous negative standard biopsy. BJU Int. 2016 Nov;118(5):723-730. doi: 10.1111/bju.13504.

129.Haese A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Noldus J, Erbersdobler A, Huland E, Huland H, Lilja H. Total and Gleason grade 4/5 cancer volumes are major contributors of human kallikrein 2, whereas free prostate specific antigen is largely contributed by benign gland volume in serum from patients with prostate cancer or benign prostatic biopsies. J Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2269-73.

130.Haese A, Graefen M, Becker C, Noldus J, Katz J, Cagiannos I, Kattan M, Scardino PT, Huland E, Huland H, Lilja H. The role of human glandular kallikrein 2 for prediction of pathologically organ confined prostate cancer. Prostate. 2003 Feb 15;54(3):181-6.

131.Steuber T, Niemela P, Haese A, Pettersson K, Erbersdobler A, Felix Chun KH, Graefen M, Kattan MW, Huland H, Lilja H. Association of free-prostate specific antigen subfractions and human glandular kallikrein 2 with volume of benign and malignant prostatic tissue. Prostate. 2005 Apr 1;63(1):13-8.

132.Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr. 2004 Dec;23(6):1430-53.

133.Satman İ, Yumuk VD, Erem C, Bayram F, Bahçeci M, Araz M, Sönmez A, Peker Y, Küçükerdönmez Ö. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 1. Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık, 2014: 11-17.

134.Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Diabetes Care 25:1551–1556, 2002.

135.Satman İ, Ömer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Selda Gedik S, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol (2013) 28:169–180.

136.Morán Pascual E, Martínez Sarmiento M, Budía Alba A, Broseta Rico E, Cámara Gómez R, Boronat Tormo F. Central Body Fat Mass Measured by Bioelectrical Impedanciometry But Not Body Mass Index Is a High-Grade Prostate Cancer Risk Factor. Urol Int. 2017;98(1):28-31. doi: 10.1159/000447249. Epub 2016 Jul 6.

137.Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ. Growth of Dunning Transplantable Prostate Adenocarcinomas in Rats Fed Diets with Various Fat Contents. J Nutr. 1988 Jul;118(7):908-14.

138.Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H, Heber D. Decreased Growth of Human Prostate LNCaP Tumors in SCID Mice Fed a Low-Fat, Soy Protein Diet With Isoflavones. Nutr Cancer. 1999;35(2):130-6.

139.Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, Lippman SM, Platz EA, Pollak MN, Thompson IM, Kristal AR. Obesity, Diabetes, and Risk of Prostate Cancer: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(10). doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0477.

140.Kelly SP, Graubard BI, Andreotti G, Younes N, Cleary SD, Cook MB. Prediagnostic Body Mass Index Trajectories in Relation to Prostate Cancer Incidence and Mortality in the PLCO Cancer Screening Trial. J Natl Cancer Inst. 2016 Oct 20;109(3). Print 2017 Mar.

141.Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, Silva S, Wallace K, Pasta DJ, et al. Obesity And prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. J Urol. 2005;173:732-6.

142.Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolicsyndrome and its components. Diabetes Metab. 2017 Jan 27. pii: S1262-3636(16)30566-3. doi: 10.1016/j.diabet.2016.10.007.

143.Polychronakos C, Janthly U, Lehoux JG, Koutsilieris M. Mitogenic effects of insulin and insulin-like growth factors on PA-III rat prostate adenocarcinoma cells: characterization of the receptors involved. Prostate. 1991;19:313-21.

144.Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. Am J Epidemiol. 2005;161:147-52.

145.Kasper JS, Giovannucci E. A Meta-analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(11). November 2006.

146.Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. Diabetologia (2004) 47:1071–1078. doi: 10.1007/s00125-004-1415-6.

147.Travis RC, Appleby PN, Martin RM, et al. A Meta-analysis of Individual Participant Data Reveals an Association between Circulating Levels of IGF-I and Prostate Cancer Risk. Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2288-300. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1551. Epub 2016 Feb 26.

148.Park J, Cho SY, Lee YJ, Lee SB, Son H, Jeong H. Poor glycemic control of diabetes mellitus is associated with higher risk of prostate cancer detection in a biopsy population. PLoS One. 2014 Sep 8;9(9):e104789. doi: 10.1371/journal.pone.0104789. eCollection 2014.

149.Ma J, Li H, Giovannucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL, Gaziano JM, Pollak M, Stampfer MJ. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. Lancet Oncol. 2008 Nov;9(11):1039-47. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70235-3. Epub 2008 Oct 3.

150.Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2000 Feb;18(4):847-53.

151.Reisin E. Weight reduction in the management of hypertension: epidemiologic and mechanistic evidence. Can J Physiol Pharmacol. 1986 Jun;64(6):818-24.

152.Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, Wang Y, Terris MK, Aronson WJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Amling CL, Moul JW, Freedland SJ. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. JAMA. 2007 Nov 21;298(19):2275-80.

153.Oh JJ, Jeong SJ, Lee BK, Jeong CW, Byun SS, Hong SK, Lee SE. Does obesity affect the accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for predicting prostate cancer among men undergoing prostate biopsy. BJU Int. 2013 Aug;112(4):E265-71. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11766.x. Epub 2013 Feb 21.

154.Chiu PK, Wong AY, Hou SM, Yip SK, Ng CF. Effect of body mass index on serum prostate-specific antigen levels among patients presenting with lower urinary tract symptoms. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(8):1937-40.

155.Larré S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, Cormier L, Villette JM, Hoffmann P, Drelon I, Baschet F, Mangin P, Cussenot O. Impact of obesity on PSA in prostate cancer screening. Prog Urol. 2007 Jun;17(4):815-8.

156.Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam. Prostate. 2008 Mar 1;68(4):373-80. doi: 10.1002/pros.20704.

157.Kim JH, Doo SW, Yang WJ, Song YS, Kwon SS. Prostate-specific antigen density: a beter index of obesity-related PSA decrease in ostensibly healthy Korean men with a PSA <3.0 ng/mL. Urology. 2013 Apr;81(4):849-52. doi: 10.1016/j.urology.2012.11.058. Epub 2013 Mar 7.

158.Klaassen Z, Howard LE, Moreira DM, Andriole GL Jr, Terris MK, Freedland SJ. Association of Obesity-Related Hemodilution of Prostate-Specific Antigen, Dihydrotestosterone, and Testosterone. Prostate. 2016 Dec 19. doi: 10.1002/pros.23285.

159.Kubota Y, Seike K, Maeda S, Shinohara Y, Iwata M, Sugimoto N. Relationship between prostate-specific antigen and obesity in prostate screening: analysis of a large cohort in Japan. Int J Urol. 2011 Jan;18(1):72-5. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02667.x. Epub 2010 Nov 18.

160.Pater LE, Hart KW, Blonigen BJ, Lindsell CJ, Barrett WL. Relationship between prostate-specific antigen, age, and body mass index in a prostate cancer screening population. Am J Clin Oncol. 2012 Oct;35(5):490-2.

161.Li F, Shen Z, Lu Y, Yun J, Fan Y. Serum prostate-specific antigen concentration and hemodilution among Chinese middle-aged obese men: a hematocrit-based equation for plasma volume estimation is induced. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Oct;21(10):1731-4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0589. Epub 2012 Jul 31.

162.Grubb RL 3rd, Black A, Izmirlian G, Hickey TP, Pinsky PF, Mabie JE, Riley TL, Ragard LR, Prorok PC, Berg CD, Crawford ED, Church TR, Andriole GL Jr, PLCO Project Team. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Mar;18(3):748-51. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0938. Epub 2009 Mar 3.

163.Culp S, Porter M. The effect of obesity and lower serum prostate-specific antigen levels on prostat-cancer screening results in American men. BJU Int. 2009 Nov;104(10):1457-61. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08646.x. Epub 2009 Jun 12.

164.Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, Sarma AV. The effects of body mass index on changes in prostate specific antigen levels and prostate volume over 15 years of follow-up: implications for prostate cancer detection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Mar;20(3):501-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1006. Epub 2011 Jan 17.

165.Yang HJ, Doo SW, Yang WJ, Song YS. Which obesity index best correlates with prostate volume, prostate specific antigen, and lower urinarytract symptoms? Urology. 2012 Jul;80(1):187-90. doi: 10.1016/j.urology.2012.04.003. Epub 2012 May 23.

166.Andersson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. Diabetes Care 17:405–411, 1994.

167.Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, Sarma AV. The effects of type 2 diabetes hypertension on prostate specific antigen levels: results from the Olmsted County study. Urology. 2011 Jan;77(1):137-41. doi: 10.1016/j.urology.2010.07.516. Epub 2010 Nov 20.

168.Fukui M, Tanaka M, Kadono M, Imai S, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Serum prostate-specific antigen levels in men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2008 May;31(5):930-1. doi: 10.2337/dc07-1962. Epub 2008 Feb 14.

169.Choi HC, Park JH, Cho BL, Son KY, Kwon HT. Prostate specific antigen mass ratio potential as a prostate cancer screening tool. J Urol. 2010 Aug;184(2):488-93. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.138. Epub 2010 Jun 17.

170.Lee WK, Lee S, Hong SK, Lee SE, Choi WS, Byun SS. Clinical utility of prostate-specific antigen mass ratio for prediction of prostate cancer detection on a repeated prostate biopsy. Int Braz J Urol. 2014 Jul-Aug;40(4):484-92. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.04.06.

171.Lee S, Jeong CW, Jeong SJ, Hong SK, Choi W, Byun SS, Lee SE. The prognostic value of pathologic prostate-specific antigen mass ratio in patients with localized prostate cancer with negative surgical resection margins. Urology. 2013 Oct;82(4):865-9. doi: 10.1016/j.urology.2013.04.040. Epub 2013 Jul 3.

172.Hong SK, Oh JJ, Byun SS, Hwang SI, Choo MS, Lee SE. Value of prostate-specific antigen (PSA) mass ratio in the detection of prostate cancer in men with PSA levels of ≤10 ng/mL. BJU Int. 2012 Jul;110(2 Pt 2):E81-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10764.x. Epub 2011 Nov 17.

173.Shah N, Ioffe V. Frequency of Gleason score 7 to 10 in 5100 elderly prostate cancer patients. Rev Urol. 2016;18(4):181-187. doi: 10.3909/riu0732.

174.Russell KJ, Dunatov C, Hafermann MD, Griffeth JT, Polissar L, Pelton J, Cole SB, Taylor EW, Wiens LW, Koh WJ, et al. Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. J Urol. 1991 Oct;146(4):1046-52.

175.Stamey TA. The role of prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of prostatic adenocarcinoma. Urologe A. 1990 Mar;29(2):52-64.

176.Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA. 1997 May 14;277(18):1445-51.

177.Sands ME, Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Serum prostate-specific antigen, clinical stage, pathologic grade, and the incidence of nodal metastases in prostate cancer. Urology. 1994 Aug;44(2):215-20.

178.Morote J, Raventós CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, Andreu J. Measurement of free PSA in the diagnosis and staging of prostate cancer. Int J Cancer. 1997 May 29;71(5):756-9.

179.Mitchell CR, Umbreit EC, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Karnes RJ. Does body mass index "dilute" the predictive property of prostate-specific antigen for tumor volume at radical prostatectomy? Urology. 2011 Oct;78(4):868-72. doi: 10.1016/j.urology.2011.05.060. Epub 2011 Aug 16.

180.Fowke JH, Signorello LB, Underwood W 3rd, Ukoli FAM, Blot WJ. Obesity and Prostate Cancer Screening Among African-American and Caucasian Men. The Prostate 66:1371-1380 (2006).

181.Hutterer G, Perrotte P, Gallina A, Walz J, Jeldres C, Traumann M, Suardi N, Saad F, Bénard F, Valiquette L, McCormack M, Graefen M, Montorsi F, Karakiewicz PI. Body mass index does not predict prostate-specific antigen or percent free prostate-

specific antigen in men undergoing Prostate Cancer screening. Eur J Cancer. 2007 May;43(7):1180-7. Epub 2007 Feb 9.