



# Prostat Kanserinde Tanı

## Diagnosis in Prostate Cancer

Faruk Yencilek, Orhan Koca, Murat Kuru

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Prostat kanseri günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci görülen kanserdir. Hastalığın periferik zonda ve multifokal küçük odaklar halinde meydana gelmesi ve yavaş ilerlemesinden dolayı erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal, ilerlemiş ve/veya metastatik hastalıkta görülür. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları sıklıkla beraberinde bulunan benign prostat hiperplazisine bağlı olarak görülebilir. Erken tanı ve tarama amacıyla yüksek riskli erkeklerde 45 yaş üstüne, kalanlara 50 yaş üstüne prostat spesifik antijen (PSA) testi yapılması kılavuzlarda kuvvetle önerilmektedir. Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi, parmakla rektal muayene (PRM), PSA ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) prostat kanserinin tanısında kullanılan yöntemlerdir. Serum PSA düzeyi 2,5-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinin yaklaşık %30 oranında pozitif saptanması nedeniyle PSA testinin güvenilirliğini arttıracak ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), serbest PSA, prostat kanser antijeni (PCA3) ve bu değerlerin kombine kullanıldığı skorlar gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir. Ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi günümüzde tanı için altın standarttır. PSA yüksekliği, anormal PRM bulguları, şüpheli görüntüleme sonucu (mpMRG) biyopsi için endikasyonlardır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, prostat spesifik antijen, Gleason skoru, multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, prostat biyopsisi

### Abstract

Prostate cancer is a disease with increasing incidence that can be fully cured thanks to the innovations in diagnosis and treatment when detected in local stage. It is the second most common cancer in men after lung cancer. Prostate cancer usually gives late symptoms because it is a slow-growing disease. Most of the early-stage prostate cancers are asymptomatic as the disease develops from peripheral zone and in the form of multifocal small foci. The presence of symptoms can often indicate local, advanced and/or metastatic disease. Obstructive and irritative voiding symptoms are often associated with benign prostatic hyperplasia. For early diagnosis and screening purposes, it is strongly recommended that prostate-specific antigen (PSA) testing be conducted on Afro-American and men with family history at age of 45 years, and on those without risk - at age 50 and over. Transrectal ultrasonography-guided biopsy, digital rectal examination (DRE), PSA, and multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) are methods used to diagnose prostate cancer. Patients with a serum PSA level of 2.5-10 ng/mL have only 30% positivity of prostate cancer in their biopsies. Therefore, new methods have been introduced to increase the reliability of the PSA test. These are race-specific PSA, PSA density, annual PSA increase (PSA velocities), free-PSA, prostate cancer antigen 3, and combined use of these parameters. Ultrasonography-guided biopsy is the gold standard for diagnosis. PSA elevation, abnormal DRE findings, and suspicious imaging results (mpMRI) are indications for biopsy.

**Keywords:** Prostate cancer, prostate specific antigen, Gleason score, multiparametric magnetic resonance imaging, prostate biopsy

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Faruk Yencilek, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: farukyencilek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2911-1276

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Prostat Kanserinde Tanı

Prostat kanseri günümüzde sıklığı giderek artan, tanı ve tedavisindeki yeniliklerle birlikte lokalize olarak yakalandığında tam olarak kür sağlanabilecek bir hastalıktır. Prostat kanseri erkeklerde en sık ikinci görülen kanserdir ve tüm kanserlerin %15'ini oluşturmaktadır (1). Hastalığa yaklaşımla ilgili gelişmelere rağmen özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit eder. Prostat kanserinde klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği birçok seçenek vardır. Bu seçenekler sadece takipten agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişmektedir. Bu derlemede prostat kanseri tanısında kullanılan tetkikler sunulmuştur.

Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde biyopsi, parmakla rektal muayene (PRM), prostat spesifik antijen (PSA) ve multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG) prostat kanserinin tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. Ayrıca prostat kanseri riskini belirlemede kullanılacak tetkikler PRM, PSA ve mpMR görüntüleme yöntemleridir.

## Semptomlar

Çoğunlukla yavaş ilerleyen bir hastalık olması ve periferik zonda küçük odaklar halinde meydana gelmesinden dolayı erken evre prostat kanserlerinin çoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal, lokal ileri veya metastatik hastalığı gösterebilir. Obstrüktif ve irritatif işeme semptomları tümörün üretra, mesane boynu veya trigona doğrudan infiltrasyonunun sonucu olabileceği gibi daha sıklıkla beraberinde bulunan benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı da olabilir. Metastatik hastalıklarda semptomlar metastaz yerine göre değişkenlik gösterir. Kemik metastazları kemik ağrılarına neden olabilir. Ancak kemik metastazı olan hastaların %30'dan fazlasında kemik ağrısı bulunmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Spinal korda bası yapan metastatik hastalık alt ekstremitelerin parestezi ve güçsüzlüğüne yol açabilir, üriner veya fekal inkontinansı içeren kord basısı semptomları ile karşımıza çıkabilir. Kavernöz sinirin invazyonuna bağlı erektil disfonksiyon gelişebilir. Yine korpus kavernoza invazyon sonucu nadir de olsa priapizm gelişebilir. Kanserin rektum invazyonu sonucu ise rektal kanama, konstipasyon ve tıkanma bulguları gözlenebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hematospermi gelişebilir. Trigona doğrudan infiltrasyon veya retroperitoneal adenopati nedeni ile bilateral üreteral obstrüksiyon kendisini üremi veya yan ağrısı ile gösterebilir.

## Tarama

Tarama, görünürde sağlıklı, asemptomatik bir popülasyonda tanınmamış hastalığın, hedef popülasyona hızlı ve kolay bir şekilde uygulanabilecek testler, tetkikler veya diğer prosedürler aracılığıyla olası bir şekilde tanımlanması olarak tanımlanır.

Prostat kanseri önemli bir halk sağlığı problemidir. Bugün için radikal prostatektomi (RP) organa sınırlı düşük dereceli prostat kanserinde tam olarak kür sağlayabilmektedir. Elli yaş üzerindeki erkeklerde tarama için kullanılan PRM ve PSA basit, invaziv olmayan tetkiklerdir. Fakat PSA'nın özgüllük ve duyarlılığının artmasıyla iyi sonuçlar elde edilebilir. Tarama ile tedavisi mümkün olan, organa sınırlı asemptomatik olgular yakalanabileceği gibi klinik önemsiz kanserler de saptanabilir. Erken tanı ve tarama amacıyla; Afro-Amerikan erkeklerde (2) ve aile öyküsü olan erkeklerde 45 yaş üstüne, aile öyküsü olmayanlarda 50 yaş üstüne PSA testi yapılması kılavuzlarda kuvvetle önerilmektedir (3).

## Parmakla Rektal Muayene

Prostat kanseri için bilinen en eski tanı yöntemidir. Parmakla rektal muayenede prostatın düzensiz, sert ve rölatif fikse olması prostat kanserini düşündürür. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında prostat kanseridir. Geri kalan 2/3 ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal PRM bulguları prostat kanseri riskini tam olarak ekarte ettirmez. Bugün için PRM'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (4). Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRM'sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü prostat kanserinin %30'unda serum PSA değeri normal kabul edilen 2,5 ng/mL'nin altındadır. PRM sübjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu ve düşük prediktivitesi nedeniyle tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz (5).

## Prostat Spesifik Antijen

Wang ve ark. 1979'da PSA'nın prostat dokusundaki varlığını göstermişlerdir (6). Papsidero ve ark. 1980'de prostat kanserli hastaların serumunda yüksek PSA varlığını göstermişlerdir (7). Bu aşamadan sonra PSA prostat kanseri tanı ve tedavi sonrası izlemde çok önemli rol olarak kullanılmaya başlanmıştır.

PSA, 237 aminoasit ve 4 karbonhidrat yan zinciri içeren, molekül kitlesi 33000 Dalton olan tek zincirli bir

glikoproteindir. Sistemik steroid hormonların androjen reseptörlerine bağlanması ile transkripsiyonu artıran PSA, prostat duktal epiteli ve asinilerinden sentez edilir ve egzozitoz yolu ile prostat kanallarının lümenine salgılanarak seminal sıvıya geçer (8). Luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan difüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir (8).

PSA serumda predominant olarak 3 ayrı moleküler formda bulunur.

1. Serbest olarak 30 kDalton molekül ağırlığında (sPSA),
2. Alfa-2 makroglobuline bağlı olarak 780 kDalton ağırlığında (A2M-PSA),
3. Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak 90 kDalton ağırlığında (ACT-PSA).

ACT-PSA laboratuvar testleri ile saptanabilirken A2M-PSA konvansiyonel PSA immünoassayler ile saptanamaz ancak yüksek PSA düzeyleri varlığında immüno blotting ile belirlenebilir (9,10,11).

PSA'nın vücuttaki fonksiyonu bir seminal protein olan semenogelinin proteolizini sağlayarak seminal sıvının likefaksiyonunu oluşturmaktır ve bu nedenle fertilizasyonda rolünün olabileceği düşünülmektedir (12,13).

Prostatik lümen en yoğun konsantrasyonda PSA içerir ancak bunun dolaşıma geçmesi stromanın bazal membranı, kapiller bazal membran, kapiller endotelial hücre tabakası gibi bariyerlerle engellenir. Bu bariyerlere hasar verecek herhangi bir etken PSA seviyesinde artışa neden olur. PSA yüksekliğinin majör nedenleri BPH, prostat kanseri, prostat enflamasyonu ya da enfeksiyonu ve prostat veya perine bölgesine travmadır (14). PSA'nın gram cinsinden dokuya oranı malign olaylarda daha yüksek olmasına rağmen PSA yüksekliğinin en sık sebebi BPH'dir.

Özellikle BPH'ye yönelik uzun süreli tıbbi tedavilerin PSA düzeylerine etkileri her zaman merak konusu olmuştur. Günümüzde, alfa-1 adrenerjik blokörlerin PSA düzeyini etkilemediği kabul edilmektedir. BPH tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç olan finasterid (5- $\alpha$  redüktaz inhibitörü) ise 6 aylık tedavi sonrasında PSA düzeylerini ortalama %50 oranında düşürmektedir (15). Bu nedenle finasterid tedavisi alanlarda gerçek PSA değerinin ölçülen serum değerinin iki katı olabileceği öne sürülmüştür (16). Pratik olarak sistoskopi, prostat biyopsisi, transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P), zorlu bir rektal muayene gibi durumlarda da PSA seviyelerinde yükselme görülür. Aynı zamanda akut bakteriyel prostatit

ve akut üriner retansiyonda PSA seviyesi yaklaşık 5 kat artabilir ve 6 hafta kadar yüksek seyredebilir (17). Önemli bir nokta sPSA, kompleks formlara göre serumdan daha hızlı temizlenmektedir. Bu yüzden sPSA oranı prostat manipülasyonları sonrası daha belirgin artmaktadır. Rektal muayenede PSA seviyelerinde küçük bir miktar artış gösterilmişse de bunun klinik önemi yoktur. Ejakülasyon serum PSA düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bu artış toplam, serbest ve yüzde PSA düzeylerinde görülür. Ejakülasyon sonrası PSA yüksekliği 48-72 saat sürebilir (18). sPSA düzeyi ejakülasyondan 6 saat sonra normal seviyeye inebilir. Birçok ürolog tarafından PSA ölçüm öncesi bu ilişki sorgulanmamaktaysa da beklenmedik yüksek serum PSA düzeyleri ile karşılaşıldığında yakın zamanda ejakülasyon öyküsü araştırılmalıdır.

Klinik kullanımda serum PSA değeri prostat kanseri ile özdeşleşmişse de PSA gerçekte kansere değil organa özgü bir belirleyicidir ve hiperplazik, neoplazik ve nonkanseroz prostat epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (19).

Serum PSA düzeyi ölçümleri sonrasında prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c kavramı gündeme gelmiştir. Son 10 yıl içerisinde en sık görülen prostat kanseri evresi, serum PSA değeri yüksekliği dışında kanser tanısı koyduracak herhangi bir bulgusu olmayan T1c tümörlerdir. T1c tümör tanısındaki artış sonrasında RP'de organa sınırlı hastalık insidansı çoğalsa da bu evre tümörlerin sadece %60 kadarı patolojik olarak organa sınırlıdır (20). PSA testinin kolay ve kabul edilebilir düzeyde etkin olması nedeniyle Amerikan Üroloji Derneği ve Amerikan Kanser Derneği, 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa bu testin uygulanmasını önermektedir (21).

PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42,1 ve %31,4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir (22). Serum PSA düzeyi 2,5-10 ng/mL arasında olan olguların prostat biyopsilerinde %30 civarı prostat kanseri saptanması nedeniyle PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), sPSA, prostat sağlık indeksi (PHI) ve 4K skoru gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

Prostat kanseri şüphesi olmayan erkeklerde yapılan bir çalışmada prostat hacmi ve serum PSA için yaşa bağlı loglineer ilişki tanımlanmıştır. Oesterling ve ark. genç erkeklerde prostat kanseri tespiti için, yaşlı erkeklerde ise önemsiz kanserlerin tespitinden kaçınmak üzere spesifitesini güçlendirmek amacı ile yaşa özgü serum PSA referans aralıklarını önermişlerdir (Tablo 1) (23,24,25).

### PSA Velositesi

Yıllık PSA artışını gösteren velosite prostat kanser izleminde seri PSA ölçümlerinin diagnostik doğruluğunu arttırmak için kullanılmıştır. İlk tanımlandığı yıllarda yılda 0,75 ng/mL'yi aşan PSA velositeleri %72 sensitivite ve spesifite ile yüksek riskli prostat kanseri ile uyumlu bulunmuştur (26). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle ilk PSA değeri 4 ng/mL üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir (27). PSA velositesinin limitli kullanımı PSA'nın kansere özgü olmadığı ve günden güne anlamlı derecede değişiklik gösterdiği gerçeğine atfedilebilir. Ayrıca kısa süreli artış epizotları (örneğin; geçici enflamatuvar reaksiyonlardan dolayı) serum PSA seviyelerinin yaşla olan tedrici doğal yükselmeleri ile karışabilir (28).

### PSA Dansitesi

PSA dansitesi TRUS ile değerlendirilen prostat volümü ile serum PSA'nın oranı olarak tanımlanmaktadır (29). İki önemli konu PSA dansitesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunlar prostat volümü ölçümündeki farklılık ve bireyler arasında stroma epitelyum oranının farklılıklar göstermesidir.

Kartalmiş ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada; TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 983 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. PSA değeri 4-10 ng/mL olan grup için hesaplanan PSA dansite eşik değeri 0,157 ng/mL/cc olarak saptanmıştır. PSA dansitesi eşik değeri 0,157 ng/mL/cc olarak alındığında prostat kanseri tanısında duyarlılık %64,6, özgüllük %69,4 olarak hesaplanmıştır. Bu değerde %55 oranında gereksiz biyopsi önlenirken %35 oranında kanser tanısı atlanmış olarak gözlenmiştir (30).

Catalona ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise PSA 4-10 ng/mL olan hastalarda, PSA dansitesi 0,15 ng/mL/cc olarak alındığında hastaların yarısının kanser tanısının atlandığını saptamışlardır (31).

Bu bilgiler ışığında PSA dansitesi açısından tam bir eşik değer kabul edilmemekle birlikte, kabul gören bilgi dansite arttıkça kanser ihtimalinin arttığıdır.

**Tablo 1. Yaşa özgü prostat spesifik antijen değerleri**

Yaş		40-49	50-59	60-69	70-79
PSA referans değerleri	Beyaz	2,5	3	4	5,5
	Asya	2	3	4	5
	Afro-Amerikan	2	4	4,5	5,5

PSA: Prostat spesifik antijen

### Serbest PSA

Serumda PSA'nın %5 kadarı serbest olarak bulunur ve sPSA düzeyi prostat kanserli hastalarda azalmaktadır. sPSA ölçümü, toplam PSA değerinin normal sınırlarda olduğu olgularda kanser saptama duyarlılığını arttırmak, toplam PSA'nın yükseldiği (2,5-10 ng/mL) durumlarda ise özgüllüğü arttırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Bjork ve ark. kanserli erkeklerde serbest/total PSA oranının düşük olduğunu rapor etmiştir (32).

Günümüzde en az 3 tane sPSA ölçümü yapan immünoassay metodu vardır. Hem serbest hem total PSA'nın eş zamanlı immün tespiti ile hesap edilen oranlar (%sPSA=100xsPSA/PSA) prostat kanseri tespitinde tek başına PSA veya derivasyonlarının kullanımından daha iyi sonuçlar vermektedir.

Total PSA 4 ng/mL seviyesinde iken PRM normal olan hastalarda prostat kanseri riski ortalama %15-20 arasındadır. Bu bulguları destekleyen kontrollü iyi dizayn edilmiş geniş çalışmalar vardır. Normal PRM bulguları olan toplam 773 hastada yapılan geniş bir çalışmada her bir hastaya serbest ve total PSA seviyeleri ölçümü ve biyopsi uygulanmıştır. %sPSA eşik değeri %25'in altında tutulduğunda kanser tespit oranı %95'e kadar çıkarken biyopsi oranları da %20 azalmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak %sPSA değerleri tespit edildi ve 4-10 ng/mL PSA aralığı klinik kullanımda Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayını aldı (33,34). Takip eden araştırmalar 2-4 ng/mL arası düşük PSA oranlarına odaklandı. Bununla da tüm hastaların %22'sinde istatistiksel olarak önemli ve fakat henüz belirgin olarak prostat kanseri eğilimi olmayan vakalar tespit edildi. Bu PSA oran aralığında %27'lik %sPSA eşikliği, kanserlerin %90'ını tespit etmekle kalmayıp %18 oranında biyopsi azalmasına da neden oldu. Bu nedenle düşük total PSA seviyelerinde de %sPSA kullanımı önerilmektedir (35). Bu nedenle PSA seviyeleri 4-10 arasında olan ilk biyopsileri negatif fakat klinik olarak prostat kanseri şüpheli olgularda %sPSA biyopsi sonucunun doğru bir tahmin ettiricisidir.

%sPSA çok geniş çaplı araştırılmış ve klinik pratikte kullanılmakta olmasına rağmen tamamen sorunsuz bir yöntem değildir. Birçok merkezde yapılan incelemeler Catalona ve ark.'na göre ilk rapor edilen bulgularla uyumlu olamamıştır. %sPSA'nın teşhis doğruluğundaki bu uyumsuzluk bazı faktörlere bağlı olabilir. sPSA, yaş ve prostat hacmi ile arttığından ve total PSA arttıkça azalacağından incelenen popülasyonun kompozisyonu sPSA çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Gerçekten de prostat hacmi 40 cm<sup>3</sup>'ü aştığında BPH ve kanser hastaları

arasında %sPSA'nın ayırım yapma gücü azalmaktadır. Prostatik manipülasyonlar (sert rektal muayene), prostat biyopsisi ve üretral enstrümantasyonlar total PSA'nın sPSA komponentinde artışlara neden olmaktadır. Bu nedenle sPSA ölçümü öncesi 48-72 saat herhangi bir manipülasyondan kaçınılmalıdır. Sonuç olarak total PSA'ları 2,6-10 ng/mL olan erkeklerde %sPSA yüksek sensitivite ve spesifitede bilgi vermektedir.

### Pro PSA

Günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalar prostat kanserli olguların serumlarındaki serbest PSA'nın yaklaşık %30'unun proPSA tarafından oluşturulduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde proPSA'nın öncelikli olarak diğer türevlerden üstün görüldüğü nokta, düşük PSA seviyelerindeki (PSA 2,5-4,0 ng/mL) gösterdiği etkinliktir. Yapılan çalışmalarda proPSA/s PSA oranı (% proPSA), PSA 2,0-4,0 ng/mL aralığında iken %90 duyarlılık ve %19 özgüllük göstermektedir.

### PSA Eşik Değeri

Biyopsi endikasyonu ve kanser tanısı için PSA değerinin düşürülmesine yönelik gündem yaratan ve önemli sonuçlar doğuran çalışmalardan başlıcası prostat kanseri önleme çalışmasıdır (PCPT). Esas olarak bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasteridin prostat kanserindeki koruyucu etkisini test eden randomize kontrollü bir çalışma olan PCPT'de plasebo grubunu oluşturan ve serum PSA değerleri 4 ng/mL'nin altında olan ve PRM'de herhangi bir anormallik saptanmayan 2950 erkekte çalışmada biyopsi alınmıştır. Sonuç olarak PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan erkeklerde %15,2 oranında kanser saptanmıştır. Bu oran PSA değeri 3,1-4,0 ng/mL olan grupta %26,9'a çıkmaktadır. Saptanan kanserlerin patolojik özelliklerine bakıldığında çoğu düşük dereceli olmakla birlikte azımsanmayacak oranda yüksek dereceli kanser varlığı görülmektedir. Kanseler Gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde ise büyük oranda Gleason skoru 6 olan kanser olduğu, yine azımsanmayacak oranda Gleason skoru 7 kanser tespit edildiği görülmektedir. Bu bulgularda PSA 4 ng/mL'nin altında saptanan kanserlerin büyük bir kısmının klinik olarak önemli olduğunu ve tedavi edilmesi gereken kanserler olduğunu göstermektedir. PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA'nın kanser yok denebilecek değerinin olmamasıdır (Tablo 2) (36).

PCPT sonuçlarına göre PSA ve prostat kanseri arasındaki ilişki en iyi şekilde "dose response curve"

şeklinde açıklanabilir. PSA değeri arttıkça prostat kanseri riski artmaktadır. (36) Genel olarak PCPT sonuçları değerlendirilecek olursa bir hastada prostat kanseri yok denecek tek bir eşik PSA değerinin olmadığı ancak PSA değeri arttıkça kanser saptanma oranının özellikle yüksek dereceli kanser oranının arttığı görülmektedir. (36)

### Ek Serum Testleri

FDA tarafından onaylı, serbest PSA, total PSA ve ProPSA 2 izoformu değerlerinin kullanıldığı PHI ve 4K skoru (human kallikrein 2, total PSA, serbest PSA ve intakt PSA) gereksiz prostat biyopsi oranlarını azaltmak için güncel kullanılmaya başlanan testlerdir. Az sayıda prospektif çok merkezli çalışmada, PHI ve 4K skorlarının PSA değerleri 2-10 ng/mL arasında olanlarda klinik anlamlı prostat kanseri yakalama oranlarının serbest/total PSA değerine göre üstün oldukları gösterilmiştir ve bu nedenle kılavuzda kuvvetle önerilmektedir (37,38,39).

### PCA3 / SelectMDX

Prostat kanseri geni 3 ve SelectMDX testleri idrar örneğinde tetkik edilir ve her ikisi de daha önce negatif biyopsisi olup da kanser şüphesi devam eden hastalarda risk öngörüsü amacıyla kullanılmaktadır. SelectMDX, HOXC6 ve DLX1 mRNA seviyelerinin kanser varlığı ve agresifliği ile ilgili riski tahmin etme temeline bağlıdır (40). PCA3 idrar testinin; total PSA ve %sPSA tetkiklerine üstün olduğu gösterilmiştir (41). Test Gleason skor tahmini ve aktif izlem hastalarının takiplerinde kullanılabilir (42).

### Klinik Tanıda Görüntülemenin Yeri

#### Transrektal Ultrasonografi

Gri-skala TRUS prostat kanseri tanısında güvenilir değildir. Bundan dolayı ultrason hedefli biyopsinin sistematik biyopsiye alternatif olabileceğine dair kanıt

**Tablo 2. Prostat kanseri önleme çalışmasında prostat spesifik antijen değerlerine göre kanser saptanma oranları**

PSA (ng/mL)	Hasta sayısı (2950)	Prostat kanseri (449)	Yüksek dereceli kanser (67)
0-0,5	486	32 (%6,6)	4/486 (%0,8)
0,6-1	791	80 (%10,1)	8/791 (%1)
1,1-2	998	170 (%17)	20/998 (%2)
2,1-3	482	115 (%23,9)	22/482 (%4,6)
3,1-4	193	52 (%26,9)	13/193 (%6,7)

PSA: Prostat spesifik antijen

yoktur. Sonoleastografi ve kontrastlı ultrason gibi yeni modaliteler hala araştırma aşamasındalar ve rutin kullanım için uygun değiller (43).

#### Multi Parametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

T2 ağırlıklı görüntüleme ve en az bir tane fonksiyonel görüntülemenin (difüzyon ağırlıklı, dinamik kontrastlı, H1 spektroskopisi) oluşturduğu multiparametrik MRG ile RP patoloji sonuçlarının karşılaştırılması, mpMRG'nin Gleason skoru 7 ve üzerinde olan tümörleri ve yerlerini belirlemede yüksek duyarlılığı sahip olduğunu göstermiştir (Tablo 3) (44).

Sonuç olarak, mpMR görüntüleme prostat biyopsi öncesinde kullanımı artmaktadır. Multiparametrik MRG görüntüleri, Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, version 2 (PI-RADS v2)'ye göre 1'den 5'e kadar derecelendirilmektedir. Bu sisteme göre 1 ve 2 negatif, 3 şüpheli olarak değerlendirilirken 4 ve 5 pozitif olarak değerlendirilmektedir. Teorik olarak iki farklı plan dahilinde kullanılabilir. Birincisi; klinik anlamlı prostat kanseri tespitini iyileştirmek amacıyla uygulanmaktadır. MRG eşliğinde biyopsi; pozitif mpMRG durumlarında sistematik biyopsiye ek olarak uygulanırken, negatif mpMRG durumunda sadece sistematik biyopsi uygulanır. İkincisi ise mpMRG sonucuna göre biyopsi yapılmasına karar vermektir. Bu halde pozitif mpMRG bulgusu olan hastaya sadece MRG eşliğinde biyopsi uygulanırken, negatif mpMRG bulguları olan hastaya herhangi bir biyopsi uygulanmamaktadır.

#### Prostat Kanseri Biyopsi

Ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi günümüzde tanı için altın standarttır. Prostat biyopsisinde hem transperineal hem de transrektal yaklaşım uygulanabilir ve her ikisi de öncesinde mpMRG yapılmadığı zaman kanser yakalama oranı açısından benzer sonuçlar vermektedir (45).

**Tablo 3. Radikal prostatektomi materyalinde tümör volümü ve Gleason skoruna göre multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin kanser yakalama oranları**

Gleason skoru	Tümör volümü (mL)		
	<0,5	0,5-2	>2
GS 6	%21-29	%43-54	%67-75
GS 7	%63	%82-88	%97
GS >7	%80	%93	%100

GS: Gleason skoru

#### Prostat Biyopsisi Endikasyonları

1. PSA yüksekliği,
2. Anormal PRM bulguları,
3. Şüpheli görüntüleme sonucu (mpMRG).

#### Tekrar Biyopsi Endikasyonları

1. Artan ve yüksek seyreden PSA,
2. Şüpheli PRM (46),
3. Atipik küçük bez proliferasyonu (ASAP) (47),
4. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) (>2 odak),
5. YDPİN'e yakın atipik glandların bulunduğu alan (PINATYP)
6. İntraduktal karsinom, %90 malign,
7. Pozitif mpMRG bulguları.

#### Satürasyon Biyopsisi

Transperineal veya transrektal yolla yapılan 20'den fazla odağa biyopsi yapılan bir tekrar biyopsisidir. Transperineal yolla %38 kanser tanısı konulabilir. Üriner retansiyon bu yaklaşımla %10 ihtimalle görülebilir.

#### Prostat Biyopsisinde Odaklar ve Sayıları

İlk biyopside örnekler; prostatın periferinde, bilateral apexten bazise, olabildiğince posterior ve lateralden alınmalıdır. Ek olarak TRUS ya da PRM ile şüphelenilen alanlardan alınmalıdır. 30 cc civarı prostat bezi olanlarda en az 8 sistematik biyopsi önerilmektedir (48). 30 cc'den büyük prostatlarda 10-12 odak önerilmektedir (49).

#### TUR-P

Transüretral prostatektomi kanser tanısı için kullanılmamalıdır (50).

#### Biyopsi Komplikasyonları

Prostat biyopsisine bağlı komplikasyonlar sıklık sırasına göre; hematospermi, hematüri, rektal kanama, prostatit, ateş (>38,5 °C), üriner retansiyon olarak sıralanabilir (51).

#### Prostat Kanseri Patoloji

Prostat kanserleri %98 oranında adenokarsinom şeklindedir. Çoğunlukla periferik zondan (%70) köken alırken daha az oranda santral ve transizyonel zondan köken alır.

Prostat adenokarsinomu benign bezlerle ayırımı zor olabilen iyi diferansiye bez yapılarından, prostat kökenli olduğu zor anlaşılabilen kötü diferansiye tümörlere kadar değişen bir spektrumu içerir. Prostat adenokarsinomunun morfolojik kriterleri nükleer anaplazi, invazyon ve yapısal bozukluktur (52,53).

### Gleason Derecelendirmesi

İlk defa 1966 yılında Donald F. Gleason tarafından tanımlanan günümüze kadar birkaç kez revize edilen Gleason skorlaması prostat adenokarsinom derecelendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemde atipi göz önüne alınmaksızın yapısal diferansiyasyon değerlendirilir. Yapısal diferansiyasyon 5 patern altında toplanmıştır (54,55).

**Patern 1:** Üniform, yakın, benign bezlere benzer oval yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül.

**Patern 2:** İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklinde.

**Patern 3:** İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezler. Patern 1 ve 2'deki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcut.

**Patern 4:** İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar.

**Patern 5:** Glandüler diferansiyasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kribriform yapılar.

Gleason skoru, en fazla görülen patern ile ikinci görülen paternin toplanmasıyla elde edilir (Gleason skor 4+3=7 gibi). Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile elde edilir (Gleason skor 3+3= 6 gibi). Gleason skoru 4 veya daha küçük sayı ile ifade edilmemelidir. İğne biyopsilerinde üç farklı patern varsa en sık paternden sonra izlenen en kötü diferansiye patern ikinci olarak yazılmalıdır (54). Her kanserli odak Gleason paterni açısından ayrı değerlendirilmeli ve toplam Gleason skoru hesaplanmalıdır.

2014 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) Gleason Derecelendirme Konferansı Gleason derecelerini 1'den 5'e kadar kabul etmişlerdir. Buradaki amaçlar; prostat kanseri derecesini diğer kanser dereceleriyle aynı sıralamaya koymak, Gleason skoru 6 olan iyi diferansiye prostat kanserlerindeki anomaliyi elimine etmek, aralarında anlamlı farklılık gösteren Gleason skoru (4+3) 7 ve (3+4) 7 olan prostat kanserini tanımlamaktır.

### ISUP 2014 Grade Tablosu (Grade Tablosu)

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4/3+5/5+3)	4
9-10	5

### Prostatın Mezenkimal Tümörleri

Leiomyosarkom, anjiyosarkom, rabdomyosarkom, filloides tümörü, leiomyom, soliter fibröz tümördür.

### Prostatın Sekonder Tümörleri

Prostata en sık yayılan tümör, mesane ürotelyal tümördür. Bunun dışında lösemi ve lenfoma da prostata yayılım gösteren neoplazilerin başında gelir.

### İğne Biyopsisinde Fokal Glandüler Atipi

İğne biyopsilerinde küçük bir alanda az sayıda bezin yapısal/sitolojik özellikleri atipik olmakla beraber kesin adenokarsinom tanısı için yetersiz kalabilir. Bu gibi durumlarda ASAP, fokal glandüler atipi, malignite için kuşku atipik biyopsi, sınır lezyon terminolojileri kullanılmaktadır. ASAP olarak rapor edilmiş olguların re-biyopsilerinde ortalama %43 oranında kanser saptanmaktadır. Bu oranın YDPİN alanına komşu ASAP olgularında %53'lere çıktığını vurgulayan kaynaklar olduğu gibi ASAP ile ASAP'a eşlik eden YDPİN olgularının

### Grade tablosu

#### Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği 2014 Grade Tablosu

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA <10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA >20 ng/mL	Herhangi bir PSA
Ve GS <7 (ISUP grade 1)	Ya da GS 7 (ISUP grade 2/3)	Ya da GS >7 (ISUP grade 4/5)	Herhangi bir GS (herhangi bir ISUP grade)
Ve cT1-2a	Ya da cT2b	Ya da cT2c	cT3-4 ya da cN+
Lokalize hastalık			Lokal ileri hastalık
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği			

re-biyopsilerinin karsinom çıkma oranı arasında bir fark olmadığını vurgulayan yayınlar da vardır (56).

## Evreleme

### TNM Evreleme Sistemi (2017)

T Primer Tümör

TX tespit edilemeyen primer tümör,

T0 primer tümör kanıtı yok,

T1 tümör klinik olarak saptanamıyor, palpe edilemiyor ya da görüntülenemiyor,

T1a tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental olarak mevcut,

T1b tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak mevcut,

T1c tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (PSA yüksekliği nedeniyle),

T2 tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış,

T2a tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı,

T2b tümör tek bir lobun yarısından fazla yer kaplıyor,

T2c tümör her iki lobuda kaplıyor,

T3 tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor,

T3a tek/çift taraflı ekstrakapsüler yayılım/mikroskobik mesane boynu tutulumu,

T3b tümör seminal vezikülleri invaze ediyor,

T4 tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvis duvarı).

### N-Bölgesel Lenf Düğümler

NX bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor,

N0 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok,

N1 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var.

### M- Uzak Metastaz

MX uzak metastaz değerlendirilemiyor,

M1 uzak metastaz var,

M1a bölgesel lenf nodları dışında tutulum var,

M1b kemiklerde metastaz var,

M1c kemik metastazı olsun/olmasın başka bölgelerde metastaz var.

### Klinik Evreleme

#### T Evreleme

İlk değerlendirme tümörün organa sınırlı ya da ekstraprostatik yayılımı olup olmadığını ayırtmaktır.

Prostat biyopsisinde; kanserli doku oranı, pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu ve organa sınırlı olmayan hastalığı öngören kuvvetli bir etmenddir (57). T2 ağırlıklı görüntüleme mpMRG'de lokal evreleme için en kullanışlı yöntemdir. Bir meta-analizden toplanan verilere göre ekstraprostatik yayılım için duyarlılık %57, özgüllük %91, seminal vezikül invazyonu için duyarlılık %58, özgüllük %96 ve genel T3 evreleme için ise duyarlılık %61, özgüllük %88 olarak belirtilmiştir (58).

#### N Evreleme

**Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG:** Tutulan lenf nodu boyutları anatomik bölgeye göre farklılık göstermektedir. Lenf nodu kısa boyu pelvis içinde 8 mm pelvik bölge dışında 10 mm üzeri olduğunda malign kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda BT ve MRG T1-T2 ağırlıklı tekniklerinin duyarlılığı %40'ın altında saptanmıştır. Bu nedenle BT ve MRG doğru bir nodal evreleme için uygun değildir.

**Kolin (pozitron emisyon tomografisi) PET/BT:** F-18 kolin yapılan 609 hastayı kapsayan metaanalizde lenf nodu metastazında %92 özgüllük, %62 duyarlılık saptanmış. Yetmiş beş hastalı prospektif bir çalışmada ise %8 duyarlılık saptanmıştır. Kolin PET/BT'nin geniş bir aralıkta ve düşük olması nedeniyle evreleme için kullanılması önerilmemektedir.

**PSMA PET/BT:** Ga-68 PSMA PET/BT kullanımı yüksek spesifite nedeniyle artmaktadır. Elli bir hasta içeren Ga-68 PSMA PET/BT ve lenfadenektominin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada duyarlılık %58, özgüllük %86 oranında saptanmıştır. Başka bir prospektif çalışmada metastatik lenf nodunun ortalama 5 mm'nin altında oluşu durumlarda PSMA PET/BT'nin metastazı saptayamadığı gözlenmiştir.

#### M Evreleme

**Tc99m-MDP Kemik Sintigrafisi:** Kemik metastazını değerlendirmek için en çok kullanılan yöntemdir. Bir meta-analiz hasta düzeyinde duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %79 ve %82 olduğunu, lezyon düzeyinde ise %59 ve %75 olduğunu göstermiştir (59). Kemik sintigrafisinin tanısallık değeri anlamlı bir şekilde serum PSA seviyesi, klinik evre ve Gleason skorundan etkilenmektedir (60). Yirmi üç farklı seriden elde edilen bilgilere göre ortalama kemik tarama pozitiflik oranı; PSA <10, 10,1-19,9 ve 20-49,9 olan hastalarda sırasıyla %2,3, %5,3 ve %16,2 saptanmıştır. Organa sınırlı olan ve lokal ileri hastalıklarda ise, sırasıyla, %6,4 ve %49,5 olarak gözlenmiştir. Gleason skoru 7 ve >7 olan hastalarda sırasıyla %5,6 ve %29,9



saptanmıştır. Semptomatik hastalarda kemik taraması serum PSA seviyesi, Gleason skoru ve klinik evreden bağımsız olarak yapılmalıdır (61).

**PET/BT:** F-18 sodyum florid (NaF) PET ya da PET/BT kemik sintigrafisine göre daha duyarlıdır. Ancak Kolin PET'nin aksine lenf nodu metastazı ile ilgili bilgi vermez (62). MRG'nin, Kolin PET ve kemik sintigrafisine göre yüksek riskli prostat kanserinde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (63).

**Ga-68 PSMA PET/BT:** Kemik sintigrafisi ile karşılaştırılan bir çalışmada duyarlılık %100 özgüllük %99,3-100 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak; prostat kanseri, risk grubundaki popülasyonda mutlaka tarama yapılması gereken bir hastalıktır. PSA ölçümü, PRM, mpMRG sonuçlarının değerlendirilmesiyle prostat biyopsisi yapılarak tanı konulmaktadır. Erken evre hastalıkta uygun tedavi ile kür şansı oldukça yüksektir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150.
3. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015;75:390-398.
4. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CLJR, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-1152; discussion 1152- 1154.
5. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, et al. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1988;139:1235-1241.
6. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.
7. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-2432.
8. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38.
9. Lilja H, Chirtensson A, Dahlan U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-1625.
10. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, et al. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993;39:2483-2491.
11. Zhang WM, Finne P, Leinonen J et al. Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology* 2000;56:267-272.
12. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, et al. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281-285.
13. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988;39:499-510.
14. Irani J, Levillain P, Goujon JM et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301-1303.
15. Stenman UH, Alfthan H. Effect of long term treatment with finasteridon free and total PSA in serum. *J Urol* 1996;2:1547-1698.
16. Gormley GJ, Ng J, Cook T, et al. Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology* 1994;43:53-58; discussion 58-9.
17. Robert J. Marckini's book: "You Can Beat Prostate Cancer and You Don't Need Surgery to Do It" August 1998 *Journal of Laboratory Medicine* and from page 190.
18. Tchertgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511-516.
19. Benson MC, Whang IS, Pantck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.
20. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
21. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* 1997;80:1805-1807.
22. Pound CR, Partin AW, Epstein JL, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
23. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Can J Urol* 1995;2(Supp1):23-29.
24. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996;335:345-346.
25. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto Y. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy

- Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995;75:347-353.
26. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res* 1992;52:3323-3328.
  27. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.
  28. Nadler RB, Humprey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-413.
  29. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med* 1987;317:909-916.
  30. Kartalmış M, Görgel SC, Girgin C, Dinçel Ç. Farklı prostat spesifik antijen değeri aralıklarında PSA dansitesinin prostat kanserini saptamadaki diagnostik önemi. *Türkiye Klinikleri J Urology* 2011;2:37-44
  31. 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;152:2031-2036.
  32. Bjork T, Ljungberg B, Piironen T, et al. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1- antichymotrypsin from serum. *Urology* 1998;51:57-62.
  33. Di Santostefano RL, Lavelle JP. The economic impact of prostate cancer screening and treatment. *N C Med J* 2006;67:158-160.
  34. Prestigiacomo AF, Lilja H, Petterson K, et al. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol* 1996;156:350-354.
  35. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997 277:1452-1455.
  36. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.
  37. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. pii: djv095.
  38. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014;6:74-77.
  39. de la Calle C, Patil D, Wei JT, et al. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy naive men. *J Urol* 2015;194:65-72.
  40. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score. *Eur Urol* 2016;70:740-748.
  41. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010;70:10-16.
  42. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-1054.
  43. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110:942-948.
  44. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013;23:2019-2029.
  45. Xue J1, Qin Z, Cai H, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017;8:23322-23336.
  46. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42:365-374.
  47. Ericson KJ, Wenger HC, Rosen AM, et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol* 2017;24:8714-8720.
  48. Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7:1-88.
  49. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-1612.
  50. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003;62(8):883-887.
  51. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015. 2015.
  52. Eble J, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004
  53. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ JR. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):906-932.
  54. Epstein JI, Allsbrook WC JR, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-1242.
  55. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-279.

56. Humperey P. The prostate gland. In: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ, et al. Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Chtopathology.4 ed.Churchill Livingstone;1791- 830,2006.
57. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. J Urol 2002;167:516-520.
58. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. Eur Urol 2016;70:233-245.
59. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol 2014;43:1503-1513.
60. Briganti A, Passoni N, Ferrari M, et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol 2010;57:551-558.
61. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol 2004;171:2122-2127.
62. Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of (18) F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med 2010;24:523-531.
63. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. Skeletal Radiol 2010;39:333-343.