

Prostat Spesifik Antijen ve Türevlerinin Prostat Biyopsi Sonuçları ile İlişkisi

Relationship of Prostate Specific Antigen and its Derivatives with the Results of Prostate Biopsy

Alper BİTKİN^a,
Mustafa AYDIN^a,
Lokman İRKILATA^a,
Mevlüt KELEŞ^a,
Emrah KÜÇÜK^a,
Ebubekir AKGÜNEŞ^a,
Mustafa Kemal ATILLA^a

^aÜroloji Kliniği,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Samsun, TÜRKİYE

Received: 21.11.2018
Accepted: 26.11.2018
Available online: 10.12.2018

Correspondence:

Alper BİTKİN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
alperbitkin@gmail.com

Bu çalışma, 26. Ulusal Üroloji Kongresi
(12-15 Ekim 2017, Girne, KKTC)'nde
poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Prostat kanseri şüphesiyle transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan biyopsinin sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonuçların hastanın klinik ve laboratuvar verileriyle ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde, 2012-2017 yılları arasında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 252 hastanın verileri ve sonuçları retrospektif olarak incelendi. Prostat biyopsisi prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi 4 ng/mL ve üstünde olan hastalar ile PSA seviyesi 4 ng/ml altında olup, dijital rektal muayene (DRM)'de şüpheli bulguları olanlara uygulandı. Tüm hastaların tPSA, sPSA değerleri ölçüldü. PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastaların s/t PSA oranlarına PSA dansitelerine (PSAD) bakıldı. **Bulgular:** 252 hastanın 87 (%34,5)'inde prostat kanseri saptandı. tPSA prostat kanserli hastalarda 43,3±101,9 ng/mL iken, kanser saptanmayan hastalarda bu değer 8,5±9,6 ng/mL idi. s/tPSA değeri 0,25 ve altı baz alındığında kanser saptanma oranı %48,5 (34/70). Bu değer 0,25 üzeri alındığında ise bu oran %8,4 (9/107) olarak belirlendi. PSAD oranı 0,25 üstü olan hastaların %57,1'inde kanser saptandı. PSAD oranı 0,1 olan hastaların ise sadece %15'inde kanser bulundu. Prostat kanserli hastalarda tPSA değerleri Gleason skoru arttıkça artmaktadır (sırasıyla 11,9±14,6, 25,7±59,6, 25,6±22,2, 99,7±163). **Sonuç:** TRUS eşliğinde prostat biyopsisine karar vermede DRM, PSA ve PSA türevlerinin hepsinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu verilerin detaylı analizi gereksiz biyopsilerin engellenmesinde büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen; prostat biyopsisi; prostat kanser

ABSTRACT Objective: To evaluate the results of biopsy guided by transrectal ultrasound (TRUS) with the suspicion of prostate cancer and investigate the relationship of these results with clinical and laboratory data of the patient. **Material and Methods:** Data and results of 252 patients who underwent prostate biopsy at our clinics between the years 2012-2017 were retrospectively investigated. It was applied to the patients with minimum prostate biopsy prostate specific antigen (PSA) level of 4 ng/mL and to the ones who have suspicious findings at digital rectal massage (DRM) with PSA level less than 4 ng/mL. Levels of total(t)PSA and free(f)PSA of all patients were measured. The f/t PSA ratios of the patients with PSA level of 4-10 ng/mL were measured and PSA densities were calculated (PSAD). **Results:** Prostate cancer was determined at 87 (34.5 %) of 252 patients. TPSA was 43.3±101.9 ng/mL at prostate cancer patients while it was 8.5±9.6 ng/ml at patients without cancer. When the f/t PSA value of 0.25 and less is considered as reference, cancer detection rate was 48.5% (34/70). When this value was taken as minimum 0.25, this rate was determined as 8.4% (9/107). Cancer was detected at 57.1% of patients with PSAD ratio as minimum 0.25. Cancer was detected at only 15% of the patients whose PSAD ratio is 0.1. TPSA values increase at patients with prostate cancer as Gleason score increases (11.9±14.6, 25.7±59.6, 25.6±22.2, 99.7±163, respectively). **Conclusions:** DRM, PSA and PSA derivatives should all be considered together while deciding for TRUS-guided prostate biopsy. Detailed analysis of these data is significantly important in preventing unnecessary biopsies.

Keywords: Prostate specific antigen; prostate biopsy; prostate cancer

Prostat kanseri, erkeklerde en yaygın görülen ikinci kanser türüdür.¹ Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir.^{2,3} Prostat kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Avustralya/Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da in-

sidansı sırasıyla 100.000 kişi için 111,6 ve 97,2'dir, bu oran Batı ve Kuzey Avrupa'da sırasıyla 94,9 ve 85'tir. Doğu ve Güney Orta Asya'da insidans düşük olup, sırasıyla 10,5 ve 4,5'tir. Bu büyük oranda yaşlı nüfus varlığı ve prostat spesifik antijen (PSA) testi kullanımına bağlıdır.^{4,5}

PSA, 19. kromozomun kısa kolunda lokalize (19q13,4) insan doku kallikrein ailesinden bir serin proteazdır.⁶ PSA prostatta 1970 yılında, seminal plazmada ise 1971 yılında tanımlanmıştır.^{7,8} PSA ilk kez 1980'li yılların sonunda prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlamıştır.^{9,10} Günümüzde de PSA hâlen prostat kanseri tanısında yaygın olarak kullanılmakla birlikte, PSA ölçümünde tanımlanan kabul edilmiş standart bir değer yoktur.¹¹

Prostat kanseri tanısı genellikle dijital rektal muayane (DRM)'de şüphe ve/veya PSA yüksekliği varlığında prostat biyopsisi ile konulmaktadır. Hodge ve ark., ilk sistematik "sektant" altı kadran biyopsiyi transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde gerçekleştirmişlerdir.¹² Ancak bu yöntemde periferik zonun yetersiz örneklenmesi nedeni ile %15-34 oranında kanserin atlanabileceği bildirilmiştir.^{13,14} Çoğu klinisyen prostat biyopsisi için transrektal yaklaşımı kullanılmakta, ancak bazı klinisyenler perineal yaklaşımı tercih etmektedir. Prostat kanseri tanı oranlarını artırmak için Avrupa Üroloji Birliği [European Urological Association (EAU)] Kılavuzu TRUS eşliğinde sistematik 10-12 kor biyopsiyi önermektedir.¹⁵

Bu çalışmada, TRUS eşliğinde yaptığımız prostat biyopsilerinin ve sonuçlarının retroseptif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde, 2012-2017 yılları arasında TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 252 hastanın verileri ve sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. TRUS prostat biyopsisi PSA seviyesi 4 ng/mL ve üstünde olan hastalar ile PSA seviyesi 4 ng/mL altında olup, DRM'de şüpheli bulguları olanlara uygulanmıştır. Daha önceden TRUS prostat biyopsi uygulanan hastalar, 5 alfa redüktaz inhibitörü ve androjen ablasyon tedavisi alanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastaların periferik kanından ör-

nekler alınarak tPSA, sPSA ölçülmüştür. PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastaların s/t PSA oranlarına PSA dansitelerine (PSAD) bakılmıştır. Tüm hastalara DRM yapılmış ve biyopsi öncesi TRUS ile prostat volümü (PV) ölçülmüştür. TRUS biyopsi öncesinde tüm hastalara siprofloksasin 500 mg 2x1 işlemde bir gün önce başlanmış, işlemde 4 gün sonrasına kadar devam edilmiştir. Tüm hastalara periprostatik lokal anestezi uygulanmış, prostat biyopsi sistematik 12 kor alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS for Windows software (Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. İstatistiki incelemede ki-kare, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Parametrelerin cutoff, özgüllük, duyarlılık, PPV ve NPV değerleri için alıcı işlem karakteristikleri analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 252 hastanın 87 (%34,5)'sinin patoloji sonucu prostat adenokarsinom olarak geldi. Prostat kanseri saptanan hastaların ortalama yaşı kanser saptanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (66,8±7,8, 62,3±5,8, $p < 0,001$). tPSA prostat kanserli hastalarda 43,3±101,9 ng/mL iken, kanser saptanmayan hastalarda bu değer 8,5±9,6 ng/mL olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Prostat volümü ve beden kitle indeksi, benign hastalarda malign hastalar göre daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (56,8±25, 50,5±28; $p = 0,005$ ve 22,2±2,3, 22,1±2,5; $p = 0,429$). PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastaların s/t PSA oranlarına bakıldığı zaman malign hastaların s/tPSA oranlarının benign hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (0,22±0,09, 0,33±0,11; $p < 0,001$). s/tPSA değeri 0,25 ve altı baz alındığında kanser saptanma oranı %48,5 (34/70) bulundu. Bu değer 0,25 üzeri alındığında ise bu oran %8,4 (9/107) olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). PSA değeri 4-10 ng/mL olan hastalarda PSAD bakıldığında ise malign hastaların PSAD oranının benign hastalara

göre anlamlı olarak yüksek saptandığı izlendi ($0,16\pm 0,07$, $0,12\pm 0,06$; $p=0,006$). PSAD oranı $0,25$ üstü olan hastaların %57,1'inde kanser saptandı. PSAD oranı $0,1$ olan hastaların ise sadece %15'inde kanser bulundu. Hasta verileri, PSA ve türevlerine göre dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. DRM şüpheli olan hastaların %54,16 (52/96)'sında prostat kanseri belirlendi. DRM şüpheli olanların tPSA değeri DRM normal olanlara göre daha yüksek bulundu ($40\pm 97,6$, $8,5\pm 8,9$; $p=0,032$). DRM şüpheli olan hastalar arasında malign olanların TPSA değeri benign olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($66,2\pm 127$, $9,1\pm 10,7$; $p<0,001$). DRM normal olan hastalar arasında ise malign olanlar ile benign olanlar arasında tPSA değerinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $9,3\pm 7,6$, $8,3\pm 9,3$; $p=0,105$). DRM normal olan hastalarda malign hastaların PSAD oranları benign hastalara göre anlamlı ola-

rak daha yüksek olup ($0,17\pm 0,06$, $0,12\pm 0,05$; $p<0,001$), s/tPSA oranları ise anlamlı olarak daha düşük bulundu ($0,23\pm 0,09$, $0,34\pm 0,13$; $p<0,001$). Prostatın tek lobunda kanser saptananlarla, iki lobunda kanser saptanan hastalarda tPSA değeri prostatın iki lobunda kanser saptanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($57,6\pm 124$, $21,4\pm 45,4$; $p=0,013$). Prostat kanseri saptanan hastaların Gleason skoru sayıları Gleason skoru 6 , $7(3+4)$, $7(4+3)$, 8 ve üzeri şeklinde sınıflandırıldığı sırada sırasıyla 34 , $18,8$ ve 27 olarak bulundu. Gleason skorlarına göre parametrelerin dağılımı Tablo 2'te ayrıntılı olarak görülmektedir. Prostat kanserli hastalarda tPSA değerleri Gleason skoru arttıkça artmaktadır (sırasıyla $11,9\pm 14,6$, $25,7\pm 59,6$, $25,6\pm 22,2$, $99,7\pm 163$; $p=0,001$), (Tablo 3). Gleason skoru 6 olan hastaların %47'sinde DRM şüpheli iken, bu oran Gleason skoru 8 ve üzeri olan hasta-

TABLO 1: Hasta parametreleri.

	Tüm hastalar	Benign hastalar	Malign Hastalar	P
Hasta sayısı (%)	252	165 (%65,5)	87 (%34,5)	<0,001
Yaş (yıl)	63,8±6,9	62,3±5,8	66,8±7,8	<0,001
BKİ	22,19±2,3	22,2±2,3	22,1±2,5	0,429
Prostat boyutu (g)	54,6±26	56,8±25	50,5±28	0,005
TPSA (ng/mL)	20,55±62,4	8,5±9,6	43,3±101,9	<0,001
SPSA (ng/mL)	4,93±11,9	2,91±3,8	8,7±19,1	0,166
S/T PSA	0,30±0,11	0,33±0,11	0,22±0,09	<0,001
S/T PSA, n(%)				
≤0,25	70	36 (%51,5)	34 (%48,5)	<0,001
>0,25	107	98 (%91,6)	9 (%8,4)	
PSAD (ng/mL/cm ³)	0,13±0,06	0,12±0,06	0,16±0,07	0,006
PSAD(ng/ml/cm³) n (%)				
<0,1	60	51 (%85)	9 (%15)	0,019
0,1-0,25	110	80 (%72,7)	30 (%27,3)	
>0,25	7	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
DRE (%)				
Şüpheli	96	44 (%45,8)	52 (%54,2)	<0,001
Normal	156	121 (%77,6)	35 (%22,4)	
DRM şüpheli				
TPSA (ng/mL)	40±97,6	9,1±10,7	66,2±127	<0,001
S/T PSA	0,29±0,11	0,33±0,1	0,22±0,09	0,001
PSAD (ng/mL/cm ³)	0,12±0,06	0,15±0,17	1,96±5,3	0,5
DRM normal				
TPSA	8,5±8,9	8,3±9,3	9,3±7,6	0,105
S/T PSA	0,3±0,12	0,34±0,13	0,23±0,09	<0,001
PSAD (ng/mL/cm ³)	0,14±0,06	0,12±0,05	0,17±0,06	<0,001

BKİ: Beden kitle indeksi, TPSA: Total prostat spesifik antijen, DRM: Dijital rektal muayene, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi.

TABLO 2: Gleason skorlarına göre parametrelerin dağılımı.

	Gleason 6	Gleason 3+4	Gleason 4+3	Gleason >7	P
Hasta sayısı (n)	34	18	8	27	
Yaş (yıl)	65,3±8,42	64,5±4,1	68,6±8,3	68,9±8,3	0,173
BKİ	21,6±2	23±2,6	20±1,51	22,6±2,8	0,012
TPSA (ng/mL)	11,9±14,6	25,7±59,6	25,6±22,2	99,7±163	0,001
SPSA (ng/mL)	2,5±2,9	5,8±13,4	5,3±7,8	19,6±29,8	0,001
S/T PSA	0,22±0,08	0,22±0,11	0,19±0,02	0,26±0,1	0,608
PSAD (ng/mL/cm ³)	0,13±0,05	0,19±0,09	0,17±0,03	0,13±0,08	0,231
Prostat volümü (cc)	48,14±20	45,8±32,3	48,6±30,3	57,1±32,8	0,237
DRM (+) (%)	16 (47)	8 (44)	5 (62)	23 (85)	0,01

BKİ: Beden kitle indeksi, TPSA: Total prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi, DRM: Dijital rektal muayene.

TABLO 3: PSA değerlerine göre kanserli hasta sayısı ve GS>6 üzeri hasta sayısı dağılımları.

	PSA 0-3,9	PSA 4-9,9	PSA 10-19,9	PSA 20-49,9	PSA 50-99,9	PSA >100	P
Hasta sayısı	21	156	42	12	12	9	
Kanserli hasta sayısı (%)	2 (9,5)	41 (26,3)	18 (42,8)	8 (66,6)	9 (75)	9 (100)	<0,001
GS>6 (%)	1 (4,7)	19 (12,2)	10 (23,9)	7 (58,3)	7 (58,3)	9 (100)	0,006

PSA: Prostat spesifik antijen, GS: Gleason skoru.

TABLO 4: DRM şüphesi olan hastalarda farklı PSA aralığı ve farklı PSA ve PSAD cut offs değerlerine göre sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri.

Parametreler	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPV (%)	NPV (%)
DRM (+)				
Tümü	59,77	73,33	54,16	77,56
PSA 0-4	50	84,21	25	94,11
PSA 4-10	34,14	73,04	31,11	75,67
PSA 10-20	72,22	66,66	61,90	76,19
PSA 20-50	75	75	85,71	60
PSA 50-100	100	66,66	90	100
PSA >100	100	-	100	-
PSA cut offs				
4 ng/mL	97,7	11,51	36,79	90,47
10 ng/mL	50,57	81,21	58,66	75,70
20 ng/mL	29,88	95,75	78,78	72,14
50 ng/mL	20,69	98,18	85,71	70,13
100 ng/mL	10,34	100	100	67,90
PSA Dansitesi Cut offs				
0,10 ng/mL/cm ³	89,65	30,9	40,62	85
0,15 ng/mL/cm ³	73,56	61,21	50	81,45
0,25 ng/mL/cm ³	50,57	89,1	70,96	77,36

DRM: Dijital rektal muayene, PSA: Prostat spesifik antijen, PPV: Pozitif öngörü değeri, NPV: Negatif öngörü değeri.

larda %85 olarak saptandı (p=0,01). DRM şüphesi olan hastalarda farklı PSA ve PSAD cut off değerlerine göre spesifisite, sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 4'te görülmektedir. PSA

için cut off değer 4 ng/mL alındığı zaman sensitivitesi %97,7, spesifisitesi ise %11,51 olarak saptandı. Bu değer 20 ng/mL olarak alındığında ise sensitivite %29,88, spesifisite %95,75 olarak bulundu.

PSA için cut off değerler 4,10,20,50 ve 100 ng/mL için pozitif prediktif değerler sırasıyla %36,79, %58,66, %78,78, %85,71, %100 olarak izlendi. PSAD için sensitivitenin en yüksek olduğu cut off değer 0,10 ng/mL/cm³ (%89,65) iken, spesifitenin en yüksek olduğu değer 0,25 ng/mL/cm³ (%89,1) olarak saptandı.

TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın olarak teşhis edilen ikinci kanser türüdür. 2012 yılında dünya çapında yaklaşık 1,1 milyon prostat kanseri tanısı konulmuş olup; bu, tüm kanser vakalarının %15'ini oluşturmaktadır. 2013 yılında dünya genelinde prostat kanserine bağlı yaklaşık 313.000 ölüm meydana gelmiştir.⁴

Prostat kanseri tanısı koymada altın standart yöntem transrektal veya transperineal yolla yapılan prostat biyopsisidir. Prostat biyopsileri ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda; parmak kılavuzluğunda önceleri tranperineal yolla, daha sonraları ise Astraldi tarafından tanımlanan transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır.¹⁶ TRUS eşliğinde prostat biyopsilerinin alınması 1990'lı yılların başından itibaren yaygınlaşmıştır.¹⁷ Klinisyenlerin bir kısmı prostat biyopsisini tranperineal yolla yapar iken, daha büyük kısmı transrektal yolla uygulamaktadır. Kanser tanı oranları her iki yöntemle de karşılaştırılabilir düzeydedir.^{18,19} Hodge ve ark., 6 kadran biyopsi ilk sistematik biyopsi tekniğini geliştirdikten sonra son yıllarda çoğu araştırmacı 8-13 kor biyopsi alınmasının kanser saptanma oranlarını artırdığını bildirmişlerdir.^{12,20,21} Elabbady ve ark. 6 kor biyopsiyi 12 kor biyopsi ile karşılaştırdıklarında, kanser saptanma oranını %25,8'den %36,4'e çıkardığını bulmuşlardır.²² Bizim kliniğimizde tüm prostat biyopsileri 12 kor olarak transrektal yolla gerçekleştirilmiştir.

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ile kanser saptanma oranları değişkendir. Çeşitli çalışmalarda prostat biyopsisi yapılan hastalarda kanser saptanma oranı %14,6-69,77 arasında değişmektedir.²³ ²⁶ Yaptığımız çalışmada, kanser saptanma oranı %34,5 olarak bulunmuştur.

PSA hâlen; prostat kanserinde taramada, tanıda, evrelemede ve tedavi sonrası izlemde yaygın

olarak kullanılan bir beliteçtir. PSA organa özgü olup kansere özgü değildir. Prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi, prostatit, yaşlanma gibi nedenlerle de yükselebilmektedir. Yine de PSA, TRUS veya DRM ile kıyaslandığında kanser için en iyi belirteçtir. Günümüzde prostat kanseri için kabul edilmiş standart bir PSA değeri yoktur.¹¹ Daha önceleri prostat kanseri için 4 ng/mL sınır değer olarak kabul edilmiştir.^{27,28} Daha sonra PSA'nın 4 ng/mL altında kanser saptanma oranının azımsanmayacak derecede fazla olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların en önemlisi "Prostat Kanseri Önleme Denemeleri"dir. Bu çalışmada, PSA değeri 4 ng/mL altında olan erkeklerde %15,2 oranında kanser saptanmıştır.²⁹ Pan ve ark., PSA 4 ng/mL altında kanser saptanma oranını %13,7, 4-10 ng/mL arasında ise %21,4 ve 10-20 ng/mL arasında ise 30,2 olarak bulmuşlardır.²⁶ Lee ve ark. ise kanser saptanma oranlarını PSA seviyesi 0-4, 4-10 ve 10-20 ng/mL için sırasıyla; %9,5, %20,9, %38,4 olarak bulmuşlardır.³⁰ Yaptığımız çalışmada bu oranlar, PSA 4 ng/mL altındaki hastalar için 9,5, 4-10 ng/mL arasındaki hastalar için %26,3 ve 10-20 ng/mL arasında ise %42,9 olarak saptandı ve PSA arttıkça kanser oranın arttığı görülmüştür (p<0,001).

Prostat biyopsisine karar vermek için standart bir PSA değeri olmadığından, PSA'nın prostat kanseri için özgüllüğünü artıracak PSA türevleri kullanılmaktadır. Bunlardan biri s/tPSA'dır. PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan ve DRM şüpheli bulguları olmayan hastalarda gereksiz biyopsi ihtiyacını azaltmak için yardımcı olmaktadır. Catalonia ve ark. yaptığı çalışmada PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda eşik değer %25 olarak alındığında kanserlerin %95'i saptanırken gereksiz biyopsi oranı %20 azalmaktadır.³¹ Çok merkezli bir çalışmada, s/tPSA oranı 0,1'in altında biyopside kanser saptanma oranı %56 iken, bu oran s/tPSA 0,25'in üstü alındığında ise yalnızca %8'dir.³² Çalışmamızda, s/t PSA değeri 0,25 ve altı baz alındığında kanser saptanma oranı %48,5 (34/70) bulunmuştur. Bu değer 0,25 üzeri alındığında ise oran %8,4 (9/107) olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001).

PSAD, serum PSA düzeyinin TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen bir PSA

türedir. PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan ve DRM anormallik saptanmayan hastalarda PSAD'nin 0,15'ten yüksek olmasının prostat kanserini artırdığı kabul edilmiştir.³³ Ancak bununla çelişen sonuçlar da rapor edilmiş olsa da PSAD ne kadar yüksek olursa prostat kanser olma ihtimalinin yüksek olduğu kabul görmüştür.²⁸ Patil ve ark., PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastaların PSAD oranını prostat kanserli hastalarda, kanser olmayanlara oranla daha yüksek olarak saptamışlardır. PSAD oranı 0,25 ng/mL/cm³ üzerinde olan hastaların %50'sinde kanser belirlemişlerdir. Ayrıca, DRM şüphesi olan hastalarda PSAD için cut off değer 0,15 ve 0,25 ng/mL/cm³ olarak alındığında, pozitif prediktif değerler sırasıyla %37,08 ve %50 olarak bulunmuştur.²⁵ Bizim çalışmamızda ise PSA değeri 4-10 ng/mL olan hastalarımızda malign hastaların PSAD oranı benign hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (0,16±0,07, 0,12±0,06; p=0,006). PSAD oranı 0,20 ng/mL/cm³ üzerinde olan hastalarımızın %52'sinde kanser belirlenmiştir. DRM şüphesi olan hastalarda PSAD için cut off değer 0,15 ve 0,25 ng/mL/cm³ olarak alındığında pozitif prediktif değerler sırasıyla %50 ve %70,96 olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda PSAD ile ilgili sonuçların farklılık göstermesinin en büyük nedeni olarak, prostat boyutunun cihaza ve kişiye göre farklılık göstermesi sayılabilmektedir.

Günümüzde gereksiz biyopsileri azaltmak için; prostat sağlık indeksi testi, dört kallikrein skoru [serbest, intakt ve toplam PSA ve kallikrein-like-Peptidaz 2 (hK2)] ve prostat kanseri geni 3 (PCA3) çeşitli belirteçler birçok çalışmada kullanılmıştır.³⁴⁻³⁶ Ancak, EAU Kılavuzu'nda PSA 2-10 ng/mL arasındaki hastalarda bu belirteçlerin kullanımı ile ilgili olarak kanıt düzeyi 3, öneri derecesi ise C olarak verilmektedir.³⁷ Bu sebepten dolayı günümüzde prostat biyopsisi kararı vermede PSA türevleri hâlen kullanılmaya devam etmektedir.

DRM prostat kanseri için bilinen en eski tanı yöntemidir. DRM'de prostatın düzensiz ve sert olması prostat kanserini düşündürmektedir. Prostat kanserinin DRM ile saptanabilmesi için lezyonun hacminin >0,2 mL olması gerekmektedir ve prostat kanseri, hastaların yaklaşık %18'inde PSA

düzeinden bağımsız olarak yalnızca şüpheli DRM tarafından bulunmaktadır.³⁸ Normal DRM bulguları prostat kanseri riskini tam olarak ekarte ettirmemektedir. DRM için PPD %23-56 arasında değişmektedir.³⁹ Sadece DRM kullanıldığında kanserlerin %23-%45'ini atlanmaktadır.⁴⁰ Pan ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, DRM şüphesi olan hastaların %57,6'sında prostat kanseri saptanmış olup, DRM şüphesi olmayanlarda ise bu oran %25 olarak bulunmuştur.²⁶ Patil ve ark.nın yapmış olduğu diğer bir çalışmada, DRM şüphesi olanlarda kanser çıkma oranı %62,3 iken, DRM şüphesi olmayanlarda bu oran %24,6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, DRM şüphesi olanlar için PPD %71,67 olarak bulunmuştur.²⁵ Subjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeni ile düşük oluşu, düşük prediktivitesi sebebiyle DRM tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamamaktadır. Ancak, TRUS ve PSA ile birlikte kullanıldığında güvenirliliği artmaktadır.¹⁸ Çalışmamızda, DRM şüphesi olan hastalarımızda kanser saptanma oranı %54,2, DRM şüphesi olmayan hastalarımızda ise bu oran %22,4 olarak bulunmuştur. DRM şüphesi olan hastalarımızda PPD ise %54,16 olarak saptanmıştır.

Anormal DRM yüksek Gleason skoru riski ile ilişkilidir ve PSA artıça Gleason skorunun da arttığı bilinmektedir.²⁶ Çalışmamızda, Gleason skoru 6 ve altında olan hastalarımızın %47'sinde DRM şüphesi var iken, bu oran Gleason skoru 7 üstündeki hastalarımızda %85 olarak saptanmıştır. Ayrıca, PSA değeri artışıyla Gleason skoru artışında paralellik izlenmiştir (p<0,001).

Yaptığımız çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının çok fazla olmaması çalışmayı sınırlandıran faktörlerdir.

SONUÇ

TRUS kılavuzluğunda, biyopsiye karar vermede PSA değeri ile birlikte DRM hâlen çok önemli yer tutmaktadır. Günümüzde biyopsiye karar vermede standart bir PSA değeri olmaması klinisyenleri zor durumda bırakmaktadır. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, PSA değerinin 4 ng/mL altında olan hastaların da dikkate alınması gerektiği ve s/t PSA ve PSAD gibi PSA türevlerinin hâlen

kullanılabilir olduğu düşünülmektedir. Bu verilerin daha geniş serili çalışmalarda detaylı analizinin gereksiz biyopsileri engelleyeceği kanaatindeyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, her-

hangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Alper Bitkin, Mustafa Aydın, Lokman İrkılata; **Tasarım:** Alper Bitkin, Mustafa Aydın; **Denetleme/Danışmanlık:** Alper Bitkin, Lokman İrkılata, Mustafa Kemal Atilla; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mevlüt Keleş, Emrah Küçük, Ebubekir Akgüneş; **Analiz ve/veya Yorum:** Alper Bitkin, Mustafa Aydın, Lokman İrkılata, Mustafa Kemal Atilla; **Kaynak Taraması:** Mevlüt Keleş, Emrah Küçük, Ebubekir Akgüneş; **Makalenin Yazımı:** Alper Bitkin, Mustafa Aydın; **Eleştirel İnceleme:** Lokman İrkılata, Mustafa Kemal Atilla; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Alper Bitkin, Mustafa Kemal Atilla; **Malzemeler:** Alper Bitkin, Mustafa Aydın, Mustafa Kemal Atilla, Lokman İrkılata.

KAYNAKLAR

- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2016;71(4):618-29.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212-36.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15(1):3866-71.
- Lilja H. Biology of prostate-specific antigen. *Urology* 2003;62(5 Suppl 1):27-32.
- Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigen of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970;22(3):573-4.
- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of "gamma seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1971;25(4):322-4.
- 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(15):909-16.
- Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 1989;141(5):1070-5.
- Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatespecific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
- Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989;142(1):66-70.
- Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151(6):1571-4.
- Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159(2):471-5.
- Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.
- AstralDI A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937;41:421-2.
- Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, Asgari M, Shakiba M. Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men. *Urol J* 2009;6(3):182-8.
- Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008;71(2):191-5.
- Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(2):134-8.
- Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-202.
- Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multi-site directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163(1):152-7.
- Elabbady AA, Khedr MM. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol* 2006;49(1):49-53.
- Yu HJ, Lai MK. The usefulness of prostate-specific antigen (PSA) density in patients with intermediate serum PSA level in a country with low incidence of prostate cancer. *Urology* 1998;51(5A Suppl):125-30.
- Vida OÁ, Pricop C, Loghin A, Chiuțu LC, Mártha O. The place of prostate rebiopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(3 Suppl):1161-6.
- Patil SR, Pawar PW, Sawant AS, Patil AV, Narwade SS, Mundhe ST, et al. TRUS biopsy yield in Indian population: a retrospective analysis. *J Clin Diagn Res* 2017;11(2):PC01-5.

26. Pan Y, Liu B, Huang Y, Wang J, Li X, Zhang C, et al. Characteristics of prostate cancer detection rate (PCDR) in Chinese Han population under different prostate biopsy methods. *Oncotarget* 2017;8(20):32930-6.
27. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143(6):1146-52.
28. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
29. 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 \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
30. Lee A, Chia SJ. Contemporary outcomes in the detection of prostate cancer using transrectal ultrasound-guided 12-core biopsy in Singaporean men with elevated prostate specific antigen and/or abnormal digital rectal examination. *Asian J Urol* 2015;2(4):187-93.
31. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997;158(6):2162-7.
32. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7.
33. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Pélouquin F, Nachabé M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994;43(1):44-52.
34. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, 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(7).
35. Loeb S, Catalona WJ. The prostate health index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014;6(2):74-7.
36. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179(4):1587-92.
37. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU - ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1. Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618-29.
38. 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 prostatespecific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42(4):365-74.
39. Bergstralh EJ, Roberts RO, Farmer SA, Slezak JM, Lieber MM, Jacobsen SJ. Population-based case-control study of PSA and DRE screening on prostate cancer mortality. *Urology* 2007;70(5):936-41.
40. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539.