

PROSTAT KANSERİNDE KEMİK METASTAZI İLE SEMPTOMLAR, PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN, REKTAL MUAYENE, TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ VE TÜMÖR DİFERANSİASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATION OF BONE METASTASIS WITH SYMPTOMS, PROSTATE SPECIFIC ANTIGENE, DIGITAL RECTAL EXAMINATION, TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY AND TUMOR DIFFERENTIATION IN THE PROSTATIC CANCER

Biri, H., Sınık, Z., İsen, K., Ünal, D., Tokuçoğlu, H., Karaoğlan, Ü.

ÖZET

Amaç: Prostat kanserli hastalarda kemik metastazı ile semptomlar, prostat spesifik antijen (PSA), rektal muayene (RM), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve tümör diferansiasyonu (TD) ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya prostat kanseri tanısı almış 110 hasta alınmıştır. Bütün hastalara TRUS ve RM yapılmıştır. Kemik sintigrafisi Tc99m Metilen difosfonat ve gama kamera ile elde edilmiştir. PSA Tandem-R (Hybritech) ile çalışılmıştır. Patolojik değerlendirmede Gleason skorlama sistemi kullanılmıştır. İstatistik analizlerde Chi-square ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.

Bulgular: Kemik metastazı hastaların 68 (%61.8)'inde saptanırken, 42 (%38.2)'sinde görülmemiştir. Kemik metastazı bel ağrısı, hematüri ve inkontinans şikayeti olan hastalarda daha sık gözlenmiştir. 9.5 ng/ml'nin altında PSA değeri olan hastaların hiçbirisinde kemik metastazı saptanmamıştır. RM(+)-TRUS(+) 76 hastanın (69) 58'inde (%76.4) TRUS(+) 85 (%77.2) hastanın 57'sinde (%67.1) ve RM(+)-TRUS(+) 59 (%53.8) hastanın 53'ünde (%89.9) kemik metastazı gözlenmiştir. Kötü diferansiyasyon (Gleason sistemine göre 7-10) 59 (%53.7) hastanın 52 (%88.2)'sinde kemik metastazı saptanmıştır.

Sonuç: PSA ve kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir limit değer bulunmasına rağmen 9.5 ng/ml PSA değerinin altında hiç bir hastada kemik metastazı gözlenmemiştir. Ancak RM(+)-TRUS(+) ile kötü diferansiyasyon kanserli hastalarda kemik metastazı oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (sırasıyla; $p < 0.001$ ve $p < 0.001$).

Objective: The relation of bone metastasis with symptoms, prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination (DRE), transrectal ultrasonography (TRUS) and tumor differentiation has been retrospectively evaluated in the patients with prostatic carcinoma.

Material and Methods: 110 patients with prostatic carcinoma were taken into study. TRUS and DRE were done for all of the patients. Bone scintigraphy was performed through Tc99m Methylen diphosphonate and gamma camera. PSA was studied with Tandem-R (Hybritech). Gleason grading system was used in the pathological evaluation. In statistical analysis, Chi-square and Fisher's exact tests were used.

Results: Bone metastasis was present in 68 (61.8%) and was not established in 42 (38.2%) patients. In the patients with lumbago, hematuria, and incontinence, Bone metastasis was more common. None of the patients with PSA levels under 9.5 ng/ml had bone metastasis. In 58 (76.4%) of the 76 (69%) patients with DRE(+), in the 57 (67.1%) of the 85 (77.2%) patients with TRUS(+) and in the 53 (89.9%) of the 59 (53.8%) patients with DRE(+)-TRUS(+), bone metastasis was demonstrated. In the 52 (88.2%) of the 59 (53.7%) patients with poorly differentiated cancer (according to Gleason system, 7-10 represent poorly differentiated cancer), bone metastasis was encountered.

Conclusion: Although a statistically significant limit value was not found between PSA and bone metastasis, no bone metastasis was observed in PSA values under 9.5 ng/ml. However a statistically significant increase was established in the rates of bone metastasis in the patients with poorly differentiated cancer and DRE(+)-TRUS(+) ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively).

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Kemik Metastazı, Semptomatoloji, PSA, Rektal Muayene, TRUS, Tümör Diferansiyasyonu.

Key Words: Prostatic Carcinoma, Bone Metastasis, Symptomatologia, PSA, DRE- TRUS, Tumor Differentiation.

Giriş

Prostat kanseri, erkeklerde görülen tüm kanserlerin %32'sini oluşturur(1). Bu nedenle prostat kanserinin tanı ve tedavisi önemlidir.

Prostat kanseri tanı ve evrenmesinde RM, PSA, prostat asit fosfataz, TRUS, bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi kullanılmaktadır (2,3,4). RM ile yaklaşık olarak %39-70(5), TRUS ile %64(1), PSA ile %50-60(1) doğru tanı konulmaktadır. Prostat kanserli hastalarda tanı anında %40 oranında uzak metastaz mevcuttur (6). PSA ve kemik sintigrafisi evrelemede iki önemli parametredir. Tanı anında kemik metastazı saptanması prognoz açısından önemlidir (7,8). Kemik sintigrafisi kemik metastazlarının belirlenmesinde sensitiv olmakla birlikte çok spesifik değildir ve aynı zamanda zaman alıcı ve pahalı bir tetkiktir(2,9). Son yapılan çalışmalarda PSA değerine göre kemik sintigrafisinin is-

tenmesi gerektiği bildirilmekte (2,3,10,11, 12,13).

Çalışmamızda prostat kanserli hastalarda kemik metastazı ile semptomlar, RM, PSA, TRUS, TD ilişkisi retrospektif olarak araştırılmıştır.

Materyal Ve Metod

Çalışmamız, kliniğimizde Ocak 1989-Aralık 1995 tarihleri arasında patolojik olarak prostat kanseri tanısı konulan 110 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalarda ortalama yaş 73 (50-92) olarak bulunmuştur.

Bütün hastalara sistemik muayene ve RM yapılmış, serum PSA bakılmış ve TRUS, kemik sintigrafisi istenmiştir. RM'de palpabl nodül ve sertlik tespit edilen 76 (%69) hasta RM(+) olarak değerlendirilmiştir. Serum PSA değerleri RM'den 48-72 saat sonra bakılmış ve ölçümde Tandem-R (Hybritech) kullanılmıştır (Normal değerler 0.0-4.0 ng/ml).

TRUS'de hipoeoik ya da izoeoik nodül saptanan 85 (%77.2) hasta TRUS(+) olarak değerlendirilmiştir.

RM(+), TRUS(+) ya da PSA değeri 4.0 ng/ml'nin üstündeki hastalara prostat iğne biyopsisi yapılmıştır. Biyopsiden önce profilaktik antibiyotik ve lavman uygulanmıştır. Patolojik değerlendirmede Gleason skoru kullanılmış ve Gleason skoru 2,3,4 olanlar iyi, 5,6 olanlar orta, 7,8,9,10 olanlar kötü derecede diferansiye olarak değerlendirilmiştir(14).

Kemik sintigrafisi Tc99m işaretli Metilen difosfonat ve gama kamera ile yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmelerde ki-kare, beklenen değer 5'den küçük olduğu durumlarda ise Fisher kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Sonuçlar

Hastaların 68 (%61.8)'inde kemik metastazı (+) i.en 42 (%38.2)'sinde kemik metastazı (-) olarak değerlendirilmiştir.

İlk başvuru şikayetlerine bakıldığında hastaların 71 (%64.5)'inde prostatizm semptomları, 8 (%7.2)'sinde inkontinans, 9 (%8.1)'unda üriner retansiyon, 7 (%6.6)'sinde hematüri, 12 (%10.9)'sinde bel ağrısı şikayeti tespit edilirken 3 (%2.7) hastada herhangi bir şikayet bulunamamıştır. Semptomlarla kemik metastazı arasındaki ilişki Tablo.1'de gösterilmiştir. İnkontinans şikayeti ile başvuran hastaların 6 (%75)'inde, hematüri şikayeti ile başvuran hastaların 5

(%71.5)'inde, bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların 9 (%75)'unda kemik metastazı (+) saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte inkontinans, hematüri, bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda kemik metastazı (+) görülme oranları daha yüksek olarak görülmektedir.

PSA değerleri hastaların 10 (%9)'unda (4.01-10.00 ng/ml) 23 (%20.9)'ünde (10.01-20.00 ng/ml), 44 (%40.7)'ünde (20.01-50.00 ng/ml), 33 (%30.1)'ünde >50 ng/ml olduğu görülmüştür. Tablo.2'de PSA değerleri ile kemik metastazı arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Hastaların 10 (%9)'unda PSA değerleri (4.01-10.00 ng/ml) olarak saptanmış ve bu hastaların 3 (%2.7)'ünde kemik metastazı (+) bulunmuştur (PSA değerleri 9.51, 9.54, 9.56). Bu hastaların RM'leri normal bulunmuş, TRUS incelemelerinde 2 hastada hipoeoik nodül, diğer hastada normal bulgular saptanmış, patolojik örnekleri 3 hastada da iyi diferansiye prostat kanseri olarak yorumlanmıştır. Kemik metastazı ise PSA değerlerinin 4-10 ng/ml arasında olması ve değişik derecelerde kemik ağrısı yakınması tarif etmeleri üzerine yapılan kemik sintigrafisiyle ortaya konmuştur. Dolayısıyla PSA değeri 9.51 ng/ml'nin altında olan hastaların hiçbirisinde kemik metastazı saptanmıştır.

PSA değeri (10.01-20.00 ng/ml) arasında bulunan 23 (%20.9) hastanın 14 (%60.8)'ünde kemik metastazı (+), PSA değerleri (20.01-50.00 ng/ml) olan 44 (%40.7) hastanın 28 (%63.6)'inde

Tablo.1: Prostat Kanserinde Semptom-Kemik Metastazı İlişkisi.

Semptomlar	met(-)	%	met(+)	%	total	%
Şikayeti yok	2	66.7	1	33.3	3	2.7
Prostatizm	27	35.2	44	64.8	71	64.5
İnkontinans	2	25.0	6	75.0	8	7.2
Globe vesikale	6	66.6	3	33.4	9	8.1
Hematüri	2	28.5	5	71.5	7	6.6
Bel ağrısı	3	25.0	9	75.0	12	10.9
	42	38.2	68	61.8	110	100.0

Tablo.2: Prostat Kanserinde PSA-Kemik Metastazı İlişkisi

PSA	met(-)	%	met(+)	%	Total	%
0-4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4.01-10.01	7	70.0	3	30.0	10	9.0
10.01-20.00	9	39.2	14	60.8	23	20.9
20.01-50.00	16	36.4	28	63.6	44	40.0
>50	10	30.4	23	69.6	33	30.1
	42	38.2	68	61.8	110	100.0

kemik metastazı (+) ve PSA değeri >50 ng/ml olan 33 (%30.1) hastanın 23 (%69.7)'ünde kemik metastazı (+) saptanmıştır. Kemik metastazı saptanan 68 (%61.8) hastanın 43 (%69.2)'ünde PSA değerleri (10.00-50.00 ng/ml) bulunmuştur. PSA değerleri ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilememesine rağmen PSA değeri 9.51 ng/ml'nin altındaki hastaların hiçbirinde kemik metastazı saptanmamıştır (PSA<20 ng/ml, p>0.005; PSA<10 ng/ml, p>0.05).

Hastalarda RM ve TRUS bulguları birlikte değerlendirildiğinde hastaların 26 (%23.6)'sında RM (-) TRUS (+), 8 (%7.2)'inde RM (-) TRUS (-), 17 (%15.4)'sinde RM (+) TRUS (-), 59 (%53.8)'unda RM (+) TRUS (+) olarak bulunmuştur. RM (+) 76 (%69) hastanın 58 (%76.4)'inde, TRUS (+) 85 (%77.2) hastanın 57 (%67.1)'inde kemik metastazı (+) bulunmuştur. Tablo.3'de RM (-) TRUS ile kemik metastazı arasındaki ilişki gösterilmiştir. RM (-) TRUS (+) 26 (%23.6) hastanın 4 (%15.4)'ünde, RM (-) TRUS (-) 8 (%7.2) hastanın 2 (%25)'sinde, RM (+) TRUS (-) 17 (%15.4) hastanın 9 (%53)'unda

ve RM (+) TRUS (+) 59 (53.6) hastanın 53 (%89.9)'ünde kemik metastazı (+) saptanmıştır. RM(+)/TRUS(+) ile kemik metastazı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.001).

Hastaların 33 (%30)'ünde iyi, 18 (%16.3)'inde orta, 59 (%53.6)'unda kötü derecede diferansiyasyon tespit edilmiştir. Tablo.4'de tümör diferansiyasyon ile kemik metastazı ilişkisi görülmektedir. İyi diferansiye 33 (%30) hastanın 7 (%21.3)'sinde, orta derece diferansiye 18 (%16.3) hastanın 9 (%50)'unda, kötü derecede diferansiye 59 (%53.6) hastanın 52 (%88.2)'sinde kemik metastazı (+) saptanmıştır. Tümör diferansiyasyonu ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.001).

Tartışma

Prostat kanseri sıklıkla bezin periferindeki dokudan kaynaklandığından semptomlar, ancak tümör belirli bir büyüklüğe ulaştıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Lokal prostat kanserli olgularda semptomlar nadiren görülürken yaygın hastalıklı olgularda prostatizm, inkontinans, üriner retansi-

Tablo.3: Prostat Kanserinde RM/TRUS-Kemik Metastazı İlişkisi

RM-TRUS	met(-)	%	met(+)	%	Total	%
RM(-) TRUS(+)	22	84.6	4	15.4	26	23.6
RM(-) TRUS(-)	6	75.0	2	25.0	8	7.2
RM(+)	8	47.0	9	53.0	17	15.4
TRUS(+)	6	10.1	53	89.9	59	53.8
	42	38.2	68	61.8	110	100.0

Tablo.4: Prostat Kanserinde Tümör Diferansiasyonu-Kemik Metastazı İlişkisi

Tümör	met(-)		met(+)		Total	
		%		%		%
differansiasyonu						
İyi	26	78.7	7	21.3	33	30.0
Orta	9	50.0	9	50.0	18	16.3
Kötü	7	11.8	52	88.2	59	53.7
	42	38.2	68	61.8	110	100.0

yon, hematüri, bel ağrısı ve kabızlık gibi semptomlar görülebilir(1,15).

Çalışmamızda hastaların çoğu (%64.5) prostatizm semptomlarıyla başvurmuştur. Hastaların sadece 3 (%2.7)'ünde herhangi bir semptom yokken olguların 8 (%7.2)'inde inkontinans, 7 (%6)'sinde hematüri, başvurma şikayeti olmuştur. Prostat kanserli hastaların yaklaşık %25'inde üriner retansiyon görülmektedir(15). Olgularımızın yaklaşık %8.2'sinde üriner retansiyon şikayeti görülmüştür. Metastatik olgularda belirgin semptom kemik ağrısı olarak belirtilmektedir (15.) Kemik metastazlı olgularımızın sadece %13.2'sinde bel ağrısı şikayeti bulunmuştur.

Semptomların yaklaşık olarak 1/3'ünü metastatik hastalığa bağlı olduğu bildirilmektedir(15). Çalışmamızda kemik metastazı ile semptom ilişkisi değerlendirildiğinde inkontinans, hematüri, bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda kemik metastazı oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. İnkontinans şikayeti ile başvuran 8 (%7.2) hastanın 6 (%75)'sında, hematüri şikayeti ile başvuran 7 (%6.6) hastanın 5 (%71.5)'inde, bel ağrısı şikayeti ile başvuran 12 (%10.9) hastanın 9 (%75)'unda kemik metastazı (+) saptanmıştır.

PSA, prostat kanserinin tanısında ve tedavisinin izlenmesinde önemli bir tümör belirleyicisidir. Son yapılan çalışmalarda, kemik sintigrafisinin PSA değerine göre istenmesi gerektiği ortaya konmuştur. Wirth ve ark.(16) PSA <20 ng/ml olan olgularda kemik sintigrafisi önermezken Chybowski ve ark.(17), Oesterling ve ark.(2,3), Rudoni ve ark.(11), Vijayakumar ve ark.(7),

Ploch ve ark.(12), Sassine ve ark.(13) PSA değeri 10 ng/ml'nin altında, yeni tanı konmuş, iskelet semptomları olmayan ve daha önce tedavi olmuş hastalarda kemik sintigrafisi önermemektedirler.

Chybowski ve ark.(17) 521 prostat kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Hastaların 450 (%86)'sinde kemik metastazı (-) 71 (%14)'inde kemik metastazı (+) bulunmuştur. PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan hastaların hiçbirisinde kemik metastazı bulunmazken PSA değeri 10.01-20.00 ng/ml arasında olan 99 hastanın sadece 1 (%1)'inde kemik metastazı (+) saptanmıştır. PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan hastaların kemik metastazı olasılığı ise %1.5 olarak bildirilmiştir.

Oesterling ve ark.(2,3) PSA değeri 20 ng/ml'nin altında olan 852 prostat kanserli hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. Hastaların 842 (%98.8)'sinde kemik metastazı (-), 7 (%0.8)'sinde kemik metastazı (+) saptamışlardır. PSA değeri 10 ng/ml ya da altında olan hastaların sadece 3 (%0.8)'ünde kemik metastazı (+) bulmuşlardır. PSA değeri 8 ng/ml ya da altında olan hastaların hiçbirisinde kemik metastazı saptamamışlardır. PSA değeri 10 ng/ml'nin altında ve PSA değeri 20 ng/ml'nin altında olan hastalarda yalancı (-) oranını sırasıyla %0.5 ve %0.8 bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda 110 prostat kanserli hastanın 42 (%38.2)'sinde kemik metastazı (-), 68 (%61.8)'inde kemik metastazı (+) bulunmuştur. Bu yüksek görülme hızının nedeni hastalarımızın büyük kısmını (%70) PSA değeri 20 ng/

ml'den yüksek hastaların oluşturması ve bu hastaların da %66.2'sinde kemik metastazı görülmesi olabilir. Nitekim toplam metastazlı olgu sayımızın (68) %75'ini PSA değeri 20 ng/ml'den yüksek hastalar oluşturmaktaydı. Böylece serimizin bu profili toplam verilen metastaz görülme hızını yükseltmiştir. PSA<20 ng/ml olan 33 (%30) hastanın 17 (%51.5)'sinde ve PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan 10 (%9) hastanın 3 (%30)'ünde kemik metastazı (+) görülmüş ve PSA değeri 9.51 ng/ml'nin altında olan hastaların hiçbirisinde kemik metastazı saptanmamıştır. Örnek büyüklüğümüzün, metastazın evrendeki gerçek görülme hızını tam olarak yansıtmak için olması gereken sayıdan küçük olması, daha büyük serilerde bildirilen hızlardan farklı bir değer bulunmamızın nedeni olabilir. PSA ile kemik metastazı arasında PSA değerinin 10'dan ve 20'den düşük olması limit değer olarak alınmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Prostat kanserli hastalarda RM ile %39-70 (5), TRUS ile %64(1) oranında doğru tanı konulmaktadır. Çalışmamızda RM ile 76 (%69) hastada, TRUS ile 85 (%77.2) hastada doğru tanı konulmuştur. RM (+) hastaların 58 (%76.4)'ünde, TRUS (+) hastaların 57 (%67.1)'sinde kemik metastazı (+) bulunmuştur. TRUS(+), RM(+) 59 (%53.6) hastanın 53 (%89.9)'ünde kemik metastazı saptanmıştır. Çalışmamızda RM(+) TRUS (+) ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$).

Chybowski ve ark.(17) TD ile kemik metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamışlar ve grade I tümörü olan hastaların hiçbirisinde kemik metastazı saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da tümör diferansiyasyonu kötüleştikçe ya da Gleason skoru arttıkça kemik metastazı oranlarında anlamlı bir artış bulunmuştur. İyi diferansiye tümörü olan 33 (%30) hastanın 7 (%21.9)'sinde, kötü derecede diferansiye

tümörü olan 59 (%53.6) hastanın 52 (%88.2)'sinde kemik metastazı (+) saptanmıştır ($p<0.001$).

Sonuç olarak RM(+), TRUS(+), Gleason skoru yüksek olan hastalarda kemik metastazı daha yüksek oranlarda görülmüştür. İnkontinans, hematüri, bel ağrısı semptomları olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber kemik metastazı daha sık görülmüştür. PSA için kemik metastazı saptanmasında bir limit değer bulunmamasına rağmen PSA değeri <9.51 ng/ml olan hastaların hiçbirisinde kemik metastazı görülmemiştir.

Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamışsa da PSA değeri <10 ng/ml olan hastalarda kemik sintigrafisinin gerekli olmadığı görüşüne katılmaktayız.

Kaynaklar

1. **Narayan, P.:** Neoplasm of the prostate gland in: Smith's General Urology, Edited by Tanagho, E.A., McAninch, J.W. US: Lange and Appleton co., pp 392-433, 1995.
2. **Joseph, E.O.:** Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan, Urologic clinics of North America, 20 (4): 705-11, 1993.
3. **Joseph, E.O.:** Using PSA to eliminate unnecessary diagnostic tests: Significant worldwide Economic Implications. Urology, 46 (3 Suppl A): 26-33, 1995.
4. **Trinkler, F.B., Boni, R.A., Krestin, G.P.:** Staging in prostate carcinoma. Ther-Umsch., 52 (6): 399-404, 1995.
5. **Willian, J.E., Paul, H.L.:** Prostate cancer Endocrinology and Metabolism clinics of North America, 23(4): 809-21, 1994.
6. **David, P.W., Evelyn, R.B., Suzanne, H.:** Identification of bone marrow micrometastasis in patients with prostate cancer. Cancer, 74: 2533-2540, 1994.

7. **Vijayakumar, V., Vijayakumar, S., Quadri, S.F., Blend, M.J.:** Can PSA levels predict bone scan evidence of metastasis in newly diagnosed prostate cancer? *Am J Clin Oncol*, 17(5): 432-6, 1994.
8. **Lund, F., Smith, P.H., Suciv, S. et al:** Do bone scans predict prognosis in prostatic cancer? *Br. J. Urol.*, 56: 58-63, 1994.
9. **Miller, P.D., Eardley, I. and Kirby, R.S.:** PSA and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br. J. Urol.*, 70: 295-298, 1992.
10. **Levrán, Z., Gonzalez, J.A, Diokno, A.C., Jafri, S.Z.:** Are pelvic CT, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Br. J. Urol.*, 75(6): 778-81, 1995.
11. **Rudoni, M., Antonini, G., Favro, M., Baroli, A., Brambilla, M., Cardoni, G.:** The clinical value of prostate specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med.*, 22(3): 207-11, 1995.
12. **Ploch, N.R., Brawer, M.K.:** How to use prostate specific antigen. *Urology*, 43(2 suppl): 27-35, 1994.
13. **Sassine, A.M., Schulmann, C.:** Clinical use of PSA in the staging of patients with prostatic carcinoma. *Eur. Urol.*, 23(3): 348-51, 1993.
14. **Epstein, J.I.:** The prostate and seminal vesicles in: *Diagnostic surgical pathology*, Edited by Stephen, S.S. Raven Press, chapt. 44, pp 1814-49, 1994.
15. **Müftüoğlu, Y.Z.:** Ürogenital sistem tümörleri in: *Üroloji Güneş Kitabevi Yayınları: Ankara*, 1. baskı, 16. bölüm, s. 375-77, 1990.
16. **Wirth, M., Manseck, A., Heimbach, D.:** Value of PSA as a tumor marker. *Eur-Urol.*, 24 Suppl 2: 6-12, 1993.
17. **Chybowski, F.M., Larson-Keller, J.J., Bergstrom, E.J. et al:** Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: PSA is superior to all other clinical parameters. *J. Urol.*, 145: 313, 1991.