

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KLİNİĞİMİZDE YAPILAN 6 KADRAN MANUEL
PROSTAT BİYOPSİLERİ İLE TRANSREKTAL USG
EŞLİĞİNDE YAPILAN 10 KADRAN PROSTAT
BİYOPSİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Serhat DEDEOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. A. Ferruh AKAY

DİYARBAKIR - 2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
ANATOMİ	2
PROSTAT ADENOKARSİNOMASI	5
ETYOLOJİ	5
EPİDEMİYOLOJİ	6
PATOGENEZ	8
TANI	9
DİĞER TÜMÖR MARKERLARI	17
AYIRICI TANI	18
EVRELEME	19
TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ	22
PROSTAT BİYOPSİ TEKNİKLERİ	28
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA VE SONUÇLAR	41
ÖZET	48
KAYNAKLAR	49

GİRİŞ

Prostat kanseri erkek popülasyonunda görülme sıklığı ve hastalığa bağlı ölümler açısından önde gelen hastalıklardandır. Amerikan Kanser Derneği 1999 yılında 180000 erkeğe yeni kanser tanısı konduğunu ve yaklaşık 39000 kanser nedeni ölüm vakasını rapor etmiştir. Erkeklerdeki kansere bağlı ölümlerin % 14'ünden sorumludur (1).

Verimliliği ve maliyeti üstünde pek çok tartışmalar yapılmakla birlikte prostat kanseri için tarama yapılması önerilmektedir. Digital Rektal Muayene (DRM) ve serum prostat spesifik antijen (PSA) tayini en önemli tarama yöntemleridir. Bu iki parametrenin herhangi birisinde saptanacak bir patoloji, hastanın yakınması olsun ya da olmasın mutlaka araştırılmalıdır.

Prostat kanserine 1950'lere kadar sadece DRM ile tanı konulmaktaydı. Bu şekilde tanı alan prostat kanserlerinin çoğu ileri evrede olmaktaydı. Biyopsi işlemi ise perineal açık biopsi şeklinde yapılmaktaydı. Bunun ise hasta açısından az verimli olduğu ve fazla morbid olduğu görülmektedir. Teknolojinin gelişmesiyle ve yeni tanı araçlarının olmasıyla günümüzde prostat kanseri düşük evrede yakalanmakta ve küratif tedaviler verilebilmektedir. Transrektal Ultrasonografinin (TRUS) kullanılmasıyla birlikte biyopsi işlemleri daha az morbid ve daha iyi sonuçlar verir hale gelmiştir.

Klinik olarak tanı alan kanserlerin %70'i prostatın periferik zonundan kaynaklanmaktadır. Bu yüzden prostat kanserlerinin önemli bir kısmı transrektal yoldan ulaşılabilir konumdadır. TRUS yöntemindeki teknolojik ilerlemeler, klinik verilerin birikimi ve biyopsi aletlerindeki gelişmelerle parmak eşliğinde alınan biyopsilerin yerini büyük bir hızla TRUS eşliğinde alınan biyopsi almaya başlamıştır.

Biz bu çalışmada kliniğimizce yapılmış olan digital ve TRUS eşliğinde prostat biyopsilerini (2002-2006 tarihleri arasında) retrospektif olarak yaş, psa, PRİ bulgusu, biyopsi tekniğini gelen patoloji ile karşılaştırdık.

GENEL BİLGİLER

Prostat Anatomisi:

Prostat glandı, normal erişkinde kranio - kaudal çapı yaklaşık 4 cm, Ön - arka çapı yaklaşık 2.5 cm ve sağ sol çapı yaklaşık 3 cm olan, ortalama 20 gr. ağırlığında, tabanı mesaneye komşu, apikal kısmı membranöz üretra ile birleşen piramit şekillidir. Parankimal yapısında asiner, stromal ve müsküler yapılardan oluşan bir aksesuar bezdir, posterior yüzeyi düzdür ve ortası hafifçe girintilidir ve bu yüzey ampulla rekti üzerinde yerleşmiştir. İnferior kenarını oluşturan ve apeks adı verilen kısım daha geniştir ve mesane ile yakın ilişkidir. Anterior komşuluğunda pubik kemik ve simfisis pubis yer alır. Aralarında anterior periprostatik yağ dokusu ve fasia vardır. Anterior periprostatik yağ dokusu içersinde Santorini adı verilen bir venöz pleksus bulunur. Prostatın lateral komşuluklarını inferiorda bilateral levator ani kasları ve süperiorda obturator internus kasları oluşturur. Prostat, bu yapılardan prostat anterior kısmının devamı olan ince fibröz bir kapsül periprostatik yağ dokusu ile ayrılır. Rektumla arasında iki adet lamina ve Denonvillier fasiası mevcuttur. Prostata cerrahi olarak erişim kolay değildir, çünkü gland simfisis pubis arkasında, levator ani kasları arasında, derin pelviste yerleşmiştir.

Prostat oldukça zengin bir damar ağına sahiptir. Prostatovezikal arter en sık a.iliaka int.'nın gluteopudental trunkusundan ayrılır. Ancak bazen vezikülo deferensiyal arterle birlikte süperior vezikal arterden, hatta internal pudental ya da obturator arterden çıkabilir. Ayrıca a. hemoroidalis mediadan gelen küçük aksesuar arterlerden de beslenir. Prostatın inferior kısımları a. pudenta internanın prostatoveziküler dalından kanlanır. Arterler, karşı taraf damarlarla birleşir. A. mesenterika inf.'un dalı olan a. rektalis sup. sıklıkla prostatın üst lateral kısımlarına kan getirir. Bazen a.rektalis mediada prostata dallar verebilir.

Prostat bezinin %30'u müsküler, geri kalan kısmı ise glandüler bir yapıya sahiptir. Prostatın başlıca posterior ve lateral kısmında bulunan glandüler elemanın duktus ve asinileri kolumnar epitel ile döşelidir. Organın anterior segmenti fibromüsküler yapıya sahiptir. Erişkin prostatın ayrıntılı anatomik histolojik çalışmaları sonucunda Mc Neal 1968 yılında glandüler bölgeyi periferik zon, santral zon ve transizyonel zon olmak üzere üç , non- glandüler

yapıya sahip bölgeyi ise fibromüsküler stroma ve peri prostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır (2).

Anterior Fibromüsküler Stroma : Tüm prostat dokusunun %30'unu oluşturan ve özellikle anteriorda yer alan bir dokudur. Fibröz ve müsküler dokudan oluşur, glandüler yapılar içermez. Detrüssör kasından köken alır ve prostatın ön yüzünü tümüyle kaplar. Posterior ve her iki lateraldeki ince, fibröz prostat kapsülü kalın anterior fibromüsküler dokunun bir uzanımıdır.

Preprostatik Sfinkter : Prostatik üretrayı tümüyle saran düz kas sfinkteridir. Glandüler yapılar içermez. Retrograd ejakülasyonu önlemekle görevlidir.

Santral zon: Prostatın tabanına yakın kısmında yer alan piramidal şekilli bir yapıdır ve prostatik glandüler yapının %25'ini oluşturur. Glandüler yapılardan oluşur, verumontanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Yani bu zon verumontanuma doğru daralır ve glandüler kanallar prostat tabanından verumontanuma doğru ilerleyerek buraya açılırlar. Bilateral seminal veziküller ve vas deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve bilateral ejakulatuar kanalları oluşturup santral zon içinde ilerleyerek verumontanumda üretraya açılırlar. Birbirlerine bitişik oldukları için santral zon ile transizyonel zon arasındaki ayrımı yapmak zordur. Seminal vezikül ve vas deferenslerin santral zona girdiği bölge, bu alanda belirgin bir prostat kapsülü bulunmaması nedeni ile zayıf bir alandır (3). Üstelik santral zon içinden geçen ejakulatuar kanallar ile santral zon glandüler elemanları arasında yalnızca gevşek bir bağ dokusu vardır. Bu doku periprostatik dokunun prostat içerisine doğru girintisidir. Bu bölge prostat içerisindeki kanser odağının prostat dışına yayılması için uygun bir potansiyel anatomik yoldur. Santral zon periferik zondan yalnızca ince bir bağ dokusu bandı ayırır ve periferik zondaki bir kanser rahatlıkla burayı geçerek santral zona yayılım gösterebilir (4).

Transizyonel Zon : Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler yapıdan oluşur. Tüm prostatın %5'inden azını oluşturmalarına rağmen fonksiyonel önemi çok fazladır. Ancak yaş ilerledikçe gelişen BPH'ne bağlı olarak transizyonel zonun kapladığı alan giderek artar. BPH'nin köken aldığı zon olarak tanımlanmıştır. Transizyonel zon,

komşuluğundaki periferik ve santral zondan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler bir doku ile ayrılır (4).

Periferik Zon : Glandüler yapıları içeren en büyük bölümdür. Yaklaşık %70'idir. Periferik zon prostatın posterior, apikal ve lateral kısımlarını oluşturur. Periferik zonun glandüler kanalları, verumontanum ve distal prostatik üretraya açılır. Prostat apeksi, prostatik kapsülün ince oluşu ve ya hiç olmayışı nedeniyle anatomik açıdan zayıf bir alandır ve trapezoid bölge olarak adlandırılır (4). Prostat kanserinin sıklıkla periferik zondan geliştiği bilinmektedir.

Prostat glandinin dışı, prostatik asinüsler arasındaki dokunun devamı olan aglandüler fibromüsküler dokudan oluşan Anatomik Kapsül ile sarılıdır. Aynı bir anatomik yapı olmayıp 2 - 3 mm kalınlığındadır. Parankimi çevre bağ dokusundan ayırıyor gibi görünmekle birlikte mikroskopik olarak prostat bezinin bir parçasıdır ve ondan ayrılamaz. Ayrıca kapsülün dış yüzeyi periprostatik bağ dokusuna uzanan lifler verdiğinden, belirgin bir sınıra sahip değildir. İlerleyen yaşla birlikte içindeki transizyonel zona ait glandüler hücreler hiperplaziye uğrar ve iç kısım hacimce genişlemeye başlar ve çevre dokuları sıkıştırır. Prostatın dış kısmındaki sıkışmış olan bu yapıya Cerrahi kapsül denir. Transizyonel zondaki fibro-adenomyoma'nın rezeksiyonu (TUR-P) ya da enükleasyonunda (Açık prostatektomi) sonra kalan kısım olduğu için cerrahi kapsül denmiştir.

Prostat glandinin innervasyonu, inferior hipogastrik ve sakral sinir pleksuslarından gelen sekretuar ve motor liflerle olur.

Prostat bezinin lenfatikleri, glandin çevresinde bir pleksus oluşturarak hipogastrik , sakral , vezikal ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olur.

Seminal veziküller, iki adet, lobüllü, membranöz kesecikten ibarettir. Mesane fundusu ile rektum arasında yerleşmiştir. Her bir vezikül yaklaşık 5 cm uzunluğunda, 1.2 cm kalınlığındadır. Şekli piramide benzer ve tabanı geriye, yukarı ve laterale uzanır. Üst uçları üreter giriş yerindedir. Bu uçlar birbirinden uzaktır. Alt uçları birbirine yaklaşır ve prostat tabanına kadar uzanırlar. İç kenarı boyunca duktus deferens bulunur. Her seminal vezikül kıvrılmış tek bir tüpten ibarettir. Alt ucu dar bir duktus halini alır ve duktus deferens ile birleşerek duktus ejakulatoryusu yapar.

Ejekulator kanallar prostat tabanından orta ve lateral lobların arasında öne ve aşağıya doğru dokunun içinde seyreden yaklaşık 2 cm uzunluğunda bir çift kanaldır. Prostatik utrikulun yan kenarlarına açılırlar.

PROSTAT ADENOKARSİNOMASI

Özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hasta sağlığını ciddi şekilde tehdit eden ve sıklığı artan bir kanserdir. Klinik olarak fark edilenler arasında bile biyolojik davranış ve metastatik potansiyel olarak geniş farklılıklar vardır. Prostat kanserinde klinik davranış spektrumunun çok farklı olması sonucu, her hastanın kişisel olarak tedavi edilebileceği bir çok seçenek vardır. Bu seçenekler sadece takipten agresif cerrahi rezeksiyona kadar değişir (5). Tümör hacminin önemi hastalığın doğal öyküsüne ve 0.5 cc'nin üzerindeki tümörlerin daha yüksek grade, ekstrakapsüler yayılım ve metastaza eğilimli olduğu bilgisine dayanmaktadır (6).

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ:

Etyolojisi halen kesin olarak bilinmemekte, ancak bazı faktörlerin sorumlu olabileceği bildirilmektedir.

YAŞ: Prostat kanseri riski yaşla artmaktadır. 40 yaşın altındaki erkeklerde nadiren saptanır ve yaşın ilerlemesi ile insidansı giderek artarak, 8. dekada en üst düzeye ulaşır (6). Örneğin 39 yaşından küçük erkeklerde prostat kanseri gelişme ihtimali 1/10000 iken, 60-70 yaş arasında bu oran 1/8'e çıkar (7). Elli yaşını aşmış erkeklerin %30'unda, 80 yaşını geçmiş erkeklerin %70'inde klinik olarak bulgu vermeyen histolojik prostat kanseri bulunmaktadır.

IRK : Belirgin coğrafi ve etnik varyasyonlar gösterir. Klinik prostat kanseri sıklığı doğu ülkelerinde düşük İskandinav ülkelerinde daha yüksektir. Zencilerde, benzer eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durumdaki beyazlara oranla sıklık daha yüksektir (7).

GENETİK PREDİSPOZİSYON : Tüm prostat kanserlerin yaklaşık %9'unda ve 55 yaşın altındaki olguların %43'ü otomozal dominant geçiş gösteren bir genetik yatkınlık saptanmıştır. Bundan 1q kromozomun uzun kolundaki HPC1 (Hereditary Prostate Cancer) geni sorumlu tutulmuştur (8). Bir erkekte kanser

gelişme riski, kanserin ortaya çıkış yaşına ve etkilenen akrabaların sayısına bağlıdır. 50 yaşında kanser tanısı konmuş ve birinci derecede yakınlarında da kanser olan hastanın babasında ya da erkek kardeşinde hastalığın ortaya çıkma ihtimali, 70 yaşında tanı konmuş ve ek aile hikayesi olmayan bir hastanın babası ya da kardeşine göre 7 kat fazladır . Birinci derece akrabalarından birinde prostat kanseri olan bir kişinin prostat kanseri gelişme riski 2 kat artarken, akraba sayısı 2 ve 3 olursa bu risk 5 ve 11 kat artmaktadır (9).

HORMONAL ETKİLER: Doğumsal anorşili olgularda ve genç yaşta kastre edilenlerde kanser oluşmaması, prostat kanserli olgulara androjen verilmesiyle kanser hücrelerinde hızla çoğalma olması kastrasyonun hastalığın seyrinde dramatik bir gerilemeye neden olması hormonal faktörlerin önemli ve etkili olduğunu düşündürmektedir (7 , 10).

DİYET FAKTÖRLERİ: Özellikle aynı ırksal kökene sahip ama farklı coğrafi bölgelerde yetişen erkeklerde kanser insidansının farklı olması, diyetteki yağ ve kırmızı etle beslenme oranının önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Son dönemde E Vitamini , selenyum ve likopen alımının prostat kanseri riskini ve özellikle agresif hastalığa karşı olduğunu belirtmişlerdir (7).

ENFEKSİYÖZ AJANLAR, ÇEVRESEL FAKTÖRLER:

Enfeksiyöz ajanların kanser etyolojisindeki rolünü araştıran Epidemiyolojik, virolojik, immünolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Çevresel faktörler ile kanser arasında tam bir sebep – sonuç ilişkisi ortaya konamamıştır (6).

EPİDEMİYOLOJİ :

Orta yaşını aşmış erkeklerde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı alan prostat kanseri önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (11). Irklara ve dünya coğrafyasına göre değişen oranlarda insidans ve mortalitesi olmakla beraber dünya üzerindeki erkeklerde görülen en sık dördüncü kanserdir.

Prostat kanseri en sık siyah ırkta görülmektedir. Bu ABD bu açıdan değerlendirildiğinde etnik kökenlere bağlı olarak farklılık göstermekle beraber bu hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biridir. ABD'deki Afrika kökenli erkeklerde

1995 yılı itibariyle prostat kanseri görülme insidansı yüzbinde 170, Latin kökenlilerde yüzbinde 104, Asya kökenlilerde yüzbinde 82 olarak saptanmışken beyaz ırkta bu oran yüzbinde 110'dur (12). Dünyanın diğer coğrafi bölgelerinde bakıldığında İskandinav ülkelerindeki oranın Doğu ve Güney Avrupa ülkelerine oranla daha fazla olduğu görülmektedir. Örneğin Norveç'te prostat kanseri görülme hızı yüzbinde 24 iken bu oran İspanyada yüzbinde 13'tür. Prostat kanserinin en az görüldüğü ülkeler Çin ve Japonya gibi Uzak doğu ülkeleridir. Japonya'da bu oran yüzbinde 4'tür. (13) Kuzey Avrupa ülkelerinde daha yüksek oranda saptanmasının nedeni olarak bu ülkelerde yapılan tarama testleri ve yaygın olarak uygulanan transüretal rezeksiyonun olabileceği de düşünülebilir ama daha sonra tartışılacak olan etiyolojik faktörlerin de varlığı göz ardı edilmemelidir.

Ülkemizde prostat kanseri insidansı konusunda kesin rakamlar yoktur. Fakat Fidaner ve ark. (2001)'nin 1993-94 yılları arasında İzmir'de yaptıkları çalışmada prostat kanserinin İzmir'deki insidans hızı yüzbinde 9.1 olarak belirtilmiştir. Bu oran Doğu Avrupa ülkeleri seviyesindedir ve Amerika Birleşik Devletlerinin 12'de biridir.

Yaşam boyu mikroskobik prostat kanseri gelişme riski %30 civarındadır. Bu kanserlerin bir çoğu yavaş büyüme eğilimindedir ve klinik hastalık oluşturma oranı %10 dur. Böylece yaşam boyu prostat kanserinden ölme riski %3 tür. Son yıllarda klinik öneme sahip prostat kanseri insidansında önemli artışlar yaşanmaktadır. Bununla beraber dünyadaki insan popülasyonu gittikçe yaşlanan bir toplum haline gelmektedir (14). Yaşlanan toplumların bir sonucu olarak prostat kanseri insidansının yıllar içinde artacağı öngörülebilir.

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda (1999 SEER verileri) yaşa uyarlanmış prostat kanseri insidansında 1973 ve 1988 yılları arasında yıllık yüzbinde 2.7'lik bir artış tespit edilmiştir. Bu artış toplumun yaşlanması, transüretal rezeksiyonun yaygınlaşması sonucu daha sık organa sınırlı hastalığın yakalanması, ultrasonografi ve biopsi tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak daha fazla hastanın tanı alması gibi nedenlere bağlanmıştır. Bunu takip eden 1988 ve 1992 yılları arasında ise insidans yıllık yüzbinde 16.2'lik bir artış göstermiştir. Bu duruma neden olan en önemli faktör 1990'larda prostat spesifik antijenin kanser taraması aracı olarak yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmasıdır. Bu sayede daha konvansiyel

metotlarla yakalanmayan her yaş grubundan kanserlere tanı konurken , eski yılların tersine daha fazla oranlarda lokalize hastalıklar tespit edilmeye başlanmıştır (15). Bütün bunların yanı sıra Danimarka'da tarama yapılmıyor olmasına rağmen kanser görülme oranının artmış olması, tarama sonucunda artan kanser yakalama oranından çok gerçekten klinik prostat kanserinin insidansının artmakta olduğunu gösteriyor olabilir (16). Görüldüğü gibi prostat kanseri insidansı Amerika Birleşik Devletlerinde 1987'den itibaren çok hızlı bir şekilde artmış ve 1992 yılında zirve yaparak düşüşe geçmiştir (17). 1992 –95 yılları arasında yıllık yüzbinde 11.7'lik bir düşüş görülmüştür. Bu düşüşte etkili olan faktörün önceden de belirtildiği gibi tarama programları ile toplumda var olan kanserlerin çoğunluğunun ortaya çıkarılmış olması ve böylece tanı konacak hasta havuzunun küçüldüğü düşünülmektedir. 1995-1999 yılları arasında ise yıllık yüzbinde 1.4'lük bir artış saptanmıştır. Bu dönemde PSA ile yapılan taramalar sonucunda daha fazla transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılmış ve bu nedenle de prostat kanseri insidans hızı artmıştır. Prostat kanserine bağlı mortalite değerlendirildiğinde ise 1999 SEER verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde 1973-1987 arasında %0,9 , 1987–1991 arasında %3 oranında artış saptanmışken, takip eden yıllarda 1991-1994 arasında % 7 ve 1995-1999 yılları arasında %4,3'lük bir düşüş saptanmıştır. A.B.D'de 1995 yılında 244 000 yeni prostat kanseri vakasına rastlanırken yaklaşık 44 000 kişi bu hastalık nedeniyle ölmüştür. Amerika Birleşik Devletleri için 2001 yılında tahmin edilen yeni vaka sayısı 198 000 olarak belirlenirken , aynı yıl 31 900 kişi prostat kanseri nedeniyle ölmüştür. Görüldüğü gibi geçen 5 yılda prostat kanserine bağlı ölümlerde bir azalma olmuştur (18). Ancak aynı şekilde 1995'de 44 000 olan ve 2001'de 31 000 rakamına gerileyen prostat kanseri ölümleri için farklı açıklamalar yapılmaktadır. Prostat kanseri için tarama yapılmasını savunan yazarlar mortalitedeki bu düşüşün erken tanı sayesinde hastalara verilebilen etkili tedavi programlarının eseri olduğunu öne sürmektedirler. Ancak tarama programlarının etkin olarak uygulanmadığı İngiltere ve Galler'de de 1992 sonrası prostat kanseri insidansında görülen artışın çok az olmasını ve bu ülkelerde de prostat kanseri ölümlerinin son yıllarda azalma eğilimi göstermesini bu şekilde açıklamak mümkün olmamaktadır (17).

PATOLOJİSİ :

Prostat kanserleri %98 oranında adenokanserdir ve çoğunlukla periferik zondan köken alır (%70). %10-15 oranında santral zondan , geri kalanı ise

transizyonel zondan köken alır. Prostat kanseri %85 vakada multifokaldır. 40 yaşındaki her 100 erkeğin 30'unda mikroskopik latent prostat kanseri vardır. Çok yavaş geliştikleri için bir çoğu klinik önemli hale gelmezler. Klinik önemli kanser genelde 0.5 cm3'ten büyük ve/veya gleason skoru 7 ve ya daha fazla olan kanser olarak tanımlanır.

Gleason skorlaması en sık kullanılan prostat kanseri derecelendirme sistemidir. Gleason skorlamasında glandüler yapı dikkate alınır. En iyi diferansiye olmuş glandin skoru 1, en az diferansiye glandin skoru 5 olacak şekilde puanlandırılır. En sık görülen gland yapısıyla, daha az görülenin skorları toplanarak toplam bir skor elde edilir. Buna kombine Gleason skoru da denmektedir. Bu skor çok önemli bir prognostik göstergedir. Gleason skorlamasına göre 10 üzerinden; 2-4 skorları iyi diferansiye, 5-7 skorları orta diferansiye, 8-10 skorları az diferansiye kanser için kullanılır (6).

TANISI :

Prostat kanseri periferik zondan köken aldığı için sıklıkla erken dönemde bulgu vermez. Prostat kanserine bağlı semptomların ortaya çıkması lokal ilerlemiş veya metastaz yapmış hastalığın habercisidir. Son yıllarda özellikle tarama çalışmalarının artmasıyla prostat kanserli hastaların başvuru şekilleri de oldukça değişmiştir. Önceki yıllarda prostat kanserli hastalar ileri evre hastalık nedeni ile kilo kaybı kemik ağrıları yorgunluk ve üriner retansiyon ile başvurlardı. Son zamanlarda asemptomatik olarak saptanan veya erken evrelerde yakalanan olgu sayısı artmaktadır. Mesane çıkımı obstrüksiyonu semptomları, prostat kanserinin kendisine bağlı olabileceği gibi, daha sıklıkla beraberindeki BPH'ne bağlıdır. Obstrüktif semptomlar zayıf idrar akım hızı, rezidüel işeme iken irritatif semptomlar ise urgency, sık idrara gitme olarak sayılabilir.

Lokal ileri evre prostat kanseri semptomları arasında hematüri, dizüri, inkontinans sayılabilir. Nörovasküler sinir demeti invazyonuna bağlı ağrı olabilir. Rektum invazyonuna bağlı konstipasyon, tenesmus ve rektal kanama görülebilir. Seminal vezikül invazyonuna bağlı hemospermi nadir olarak gözlenebilir. Metastatik hastalığa bağlı semptomlar olarak kemik metastazlarına özellikle pelvis ve lumbal vertebra metastazlarına bağlı sırt ağrıları sayılabilir. Patolojik kırıklar ve özellikle femur başı kırıkları görülebilir. Spinal kord kompresyonuna bağlı nörolojik semptomlar

bulunabilir. Lenf nodu metastazlarına sekonder üreter obstrüksiyonu gelişebilir. Ayrıca alt ekstremitelerde ödem, bel ağrısı, anüri, anemi, kilo kaybı ve kanamalara sebep olabilir. Bunların dışında nadir olarak da periüreteral yayılıma bağlı olarak retroperitoneal fibrozis, paraneoplastik sendromlar ve diseminat intravasküler koagülasyon olabilir.

Rutin serum PSA ve rektal muayene ile prostat kanseri taraması yapılmasının prostat kanseri mortalitesinin azaltıp azaltmadığı tartışmalı bir konudur. Elli yaş üzerindeki erkeklerde parmakla muayene ve serum PSA ölçümleriyle prostat kanseri taraması yapılmasını öneren araştırmacıların dayanaklarını şu şekilde sıralayabiliriz: İlerlemiş prostat kanserinin tedavisi yoktur. Basit olan bu testler organa sınırlı hastalığı yakalamada oldukça etkindir ve organa sınırlı prostat kanserinin etkin tedavisi mümkündür. Prostat kanseri için tarama yapılmasına karşıt olanlar ise şu görüşleri savunmaktadır. Erken prostat kanseri tanısı alıp tedavi edilen ve tedavi edilmeyen hastaların uzun dönemdeki sağ kalımlarını ortaya koyan randomize bir çalışma yapılmamıştır ve erken tanının prostat kanseri mortalitesini azalttığını gösteren bir veri olmaksızın yapılan PSA ölçümü ileri gereksiz testlerin yapılmasına neden olabilir. Ayrıca tedavi hastaya fazladan morbidite yüklemektedir (19).

Tanı Yöntemleri:

Parmakla rektal inceleme (PRİ), prostat spesifik antijen (PSA) ve transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biyopsi, prostat kanserinin erken tanısında kullanılan tanı yöntemleridir. Prostat kanseri riskini belirlemede en yararlı olarak kullanılacak test PRİ ve PSA kombinasyonudur. Düşük prediktif değeri ve maliyet nedeniyle TRUS, tarama testinde ilk test olarak tercih edilmemektedir. Parmakla rektal inceleme prostat kanseri tanısında en basit ve en güvenli araçtır. Parmakla rektal incelemede prostat asimetresi, nodül, seminal vezikül ve rektum patolojileri anlaşılabilir. 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.

Parmakla rektal inceleme yöntemi prostat kanserlerinin lokal yayılımlarının değerlendirilmesinde ilk kullanılan yöntemdir. Ancak, prostat kanserlerinin az bir bölümünün palpabl olması ve palpabl kanserlerinde bu aşamada prostat kapsülünü aşmış durumda bulunması, bu yöntemin önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır (20). TRUS'un kullanım alanına girmesiyle birlikte palpabl olmayan kanserler de

belirli oranda görüntülenebilir hale gelmişlerdir. TRUS ve beraberinde alınan prostat biyopsileri ile günümüzde prostat kanserinin daha yüksek oranlarda tanısı mümkün olmuştur.

Bugün için PRİ'nin pozitif öngörü değeri %23 ile %56 arasında değişmektedir (20). Belirgin prostat kanseri riski nedeniyle, PRİ'sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Çünkü prostat kanserlerinin %25'inde serum PSA değeri normal kabul edilen 4 ng/dl'nin altındadır.

PRİ kanserlerin %23-%45'ini atlanmaktadır (20). Üstelik PRİ ile yakalanan kanserler genellikle ileri evre kanserler olmaktadır. Serum PSA ölçümlerinden önceki yıllarda doktorlar sadece parmakla muayene bulgularına dayanarak kanser tanısı koymaktaydılar.

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

1970 yılında prostatta tanınmasını takiben, laboratuarda PSA ölçümü 10 yıl sonra 1980'de yapılmıştır. 1987 'de Stamey'in ilk büyük klinik yazısını takiben ,1991 ve 1992'deki yapılan tarama çalışmalarından PSA çağı gerçek anlamda başlamış ve prostat kanseri için yeni bir dönem açılmıştır.

PSA semenin likefaksiyonundan sorumlu bir glikoproteindir. Kallikrein gen ailesinin bir üyesi olan PSA, bir serin proteaz olup erkeklerde prostatik epitel ve periüretral bezlerden salgılanmaktadır. PSA'yı kodlayan genin DNA sıralaması 19. kromozom üzerinde olduğu belirlenmiştir. PSA seminal sıvı içinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (mg/ml). Serumda ise düşük konsantrasyonlardadır (ng/ml). Serumdaki PSA %65-90 oranında bağlı durumdayken geri kalanı serbest formda bulunur. Büyük çoğunluğu alfa-1-antikimotripsin ve alfa-2-makroglobulin gibi proteazlara bağlıdır. Bugün için immünolojik testlerle ölçülebilen

serbest PSA ve alfa –1 antikimotripsine bağlı bağlı PSA'dır. Alfa –2- makroglobuline bağlı PSA serumda tespit edilememektedir. Serumdaki serbest ve bağlı PSA oranlarının ölçümleri kanser tanısı kesinleştirmek için kullanılmaktadır.

Bağlı PSA serumdan karaciğer yoluyla kaldırılır. PSA'nın serumdaki yarı ömür 3 gün kadardır. Dolayısıyla radikal prostatektomi ile prostatın tamamı çıkarıldığında

PSA'nın ölçülemez düzeylere düşmesi birkaç hafta alacaktır. PSA salgılanması androjenler tarafından etkilenir. Serum PSA düzeyleri puberteden sonra başlayan lüteinize edici hormon ve testosteron salgılanmasıyla birlikte artmaktadır. Serbest PSA'nın klirensi ise böbrekten glomerüler filtrasyon yoluyla ve ya antiproteazlarla yeni kompleksler oluşturma yoluyla olmaktadır ve yarı ömrü bağlı PSA'dan daha kısadır (2-3 saat).

Serum PSA yükselmesi prostatik doku bütünlüğünün bozulması sonucu prostatik dokudan kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu duruma prostat hastalıkları neden olabileceği gibi buna çeşitli prostat manipülasyonları da (prostat masajı, prostat biopsisi) neden olabilir. Prostat biyopsisi sonrası artan PSA düzeyinin normal dönmesi 4 haftayı bulmaktadır. PSA 4 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların ancak %20-25'i prostat kanseri iken , PSA 10 ng/ml'nin üzerinde olanların prostat kanseri oranları %60'a kadar bildirilmiştir. Parmakla muayene sonrası serum PSA düzeylerindeki yükselmelerin klinik olarak yanlış yorumlanmayacak düzeylerde olduğu bildirilmiştir (21). Prostat hastalığının varlığı (prostat kanseri, selim prostat hiperplazisi, prostatit) PSA yükselmelerindeki en önemli faktörlerdir (22,25). PSA yüksekliği prostat hastalığını göstermektedir ancak prostat hastalığı olan herkesin serum PSA değerleri yüksek olmadığı gibi PSA yüksekliği kansere de spesifik değildir. Kanser ve selim prostat hiperplazisi için uygulanan prostata yönelik tedaviler prostatik epitelin hacmini azaltarak serum PSA düzeylerindeki düşmeye neden olur. Antiandrojenler, LHRH analogları, orşiektomi, prostatın cerrahi eksizyonu, prostata radyoterapi serum PSA düzeyini düşüren işlemlerdir. PSA'nın rutin kullanımı, kanser yakalama oranlarını PRİ ile verilen rakamların üzerine çıkarır. PRİ'nin pozitif öngörü değerini organa sınırlı kanserlerinin tanı alma oranını arttırır.

Serum PSA değerinin yüksek olması kanser açısından tek başına parmakla muayenede veya TRUS ile tespit edilen bir lezyondan daha değerlidir. Kanser riski serum PSA değerinin düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Düzey ne kadar artarsa kanser ihtimali de o ölçüde artmaktadır (20). Her ne kadar kanser için serum PSA değerleri en yüksek pozitif prediktif değeri olan test olsa da PSA'nın parmakla muayene yapılmadan kullanılmasının sakıncalı olacağı bildirilmektedir. Çünkü kanserlerin %25'inde serum PSA değerleri 4 ng/dl değerinin altında olmaktadır.

Serum PSA düzeyi ölçümleri prostat kanser tanısı almaya kadar geçen süreyi kısaltmaktadır. PSA kullanılmaya başlamadan önce prostat kanseri tanısı almış hastaların dondurulmuş serumlarında yapılan çalışmalarda, serum PSA üst sınırı 4 ng/dl alındığında hastalara tanı aldıkları gerçek tarihten 4 - 6 yıl öncesinde tanı koymanın mümkün olabileceği görülmüştür.

Bir başka bulgu da PSA ile tanı konulan hastaların patolojik olarak PRİ ile tanı konulan hastalara benzerlik gösterdikleridir. Yani PSA ile tanı konulan hastalar, tıpkı palpe edilebilir bir lezyon gibi klinik olarak önemli bir grubu temsil etmektedirler. (23)

PSA kullanımının artması ve toplumun bilinçlenmesi Amerika Birleşik Devletlerinde “Stage migration” yaratıp, tanı alan erkeklerin yarısından fazlasının T1c evresinde, yani PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi yapıp organa sınırlıyken yakalanmasına yol açmıştır (24).

Serum PSA düzeylerinin yaşlanma ve selim prostat hiperplazisi nedeniyle arttığının gösterilmesi, araştırmacıların PSA’nın kanser ve selim olaylar arasında ayırım yapabilme yeteneğini arttırmaya yönelik çalışmalara yöneltti. PSA’nın özgüllüğünü artırmak için literatürde birçok çalışma vardır. Bu amaçla, serum PSA değerinin prostat hacmine göre ayarlanması (PSA dansitesi), serum PSA düzeyinin yaşa göre ayarlanması, PSA düzeylerindeki değişim hızının hesaplanması (PSA velositesi, ya da hızı) gibi yöntemler PSA’nın pozitif öngörü değerinin arttırmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (26,27). Yeni immünolojik testlerin bulunmasıyla serum PSA’nın moleküler formları ölçülmeye başlamış ve serbest formdaki PSA’nın düzeyleri kanser ayırımı yapmakta bir araç olarak kullanıma girmiştir.

Son dönemde PSA sınırını düşürmeye yönelik araştırmalar yayınlanmaya başlanmış, PSA sınırını 3 hatta 2.5 ng/ml alırsak önemli oranda kanser yakalayabileceğimize dair önemli bilgilere ulaşılmıştır (28).

Son günlerde yine bir human kallikrein gen ailesinin bir ürünü olan ve aminoasit dizilimini PSA’nıninkiyle %78 benzer olan hK-2 üzerinde durulmaktadır. hK-2’in PSA’dan daha fazla şekilde tümör spesifik olduğu Darson ve ark. tarafından da gösterildikten sonra bu protein üzerinde çalışmalar yapılmış ve hK-2/PSA oranının (kesim değeri 8,3 alındığında 9 kanser yakalamada %90’nın üzerinde özgüllük ve %60’nın üzerinde duyarlılık ile başarılı olduğu gösterilmiştir (29,30).

Tek bir kan tetkikiyle serbest ve Total PSA değerleri kadar kanser yakalamada etkin bir tanı aracı bulma girişimlerinde ACT ile bağ yapan kompleks PSA düzeyleri araştırılmıştır. Yapılan kompleks PSA'nın tek başına total PSA kadar etkin olduğunu, kompleks/total PSA oranının S/T PSA kadar etkin olduğunu ama tek başına kompleks PSA'nın S/T PSA oranına üstünlüğü olmadığını göstermiştir (31,32,33).

Yaşa Göre PSA

Serum PSA düzeylerinin ilerleyen yaş ile artmasının nedeni yaşlılıkla büyüyen prostat bezidir. Bazı araştırmacılar bundan hareketle PSA'nın yaşa göre ayarlanmasının, her yaş için aynı üst sınırının kullanılmasına kıyasla kanser yakalamada daha başarılı olduğunu öne sürmüşlerdir. 1993 yılında Oesterling ve ark. Prostat kanseri olmayan her yaş grubundan erkeklerde yaptıkları kohort çalışmada yaşa göre normal PSA düzeyi aralıklarını bildirmişlerdir. Buna göre olabilecek en yüksek normal PSA düzeyleri 40-50 yaş arası 2.5 ng/dl , 50-60 yaş için 3.5 ng/dl, 60-70 yaş için de 6.5 ng/dl olarak belirtilmiştir. Böylece tedaviden fayda görecek olan genç hastalar daha fazla tespit edilirken tedaviden fayda görme ihtimali az olan yaşlı hastalara yapılacak olan gereksiz değerlendirmelerin de önüne geçilmiş olmaktadır (22). Ancak sınırının 50-70 arası erkekler için 4 ng/dl olarak kabul edilmesi maksimum sayıda kanser yakalanacağını ve minimum sayıda gereksiz biyopsi yapılacağını söylemişler, yaşa göre PSA düzenlemesinin ek bir avantaj olmadığını belirtilmişlerdir (34,35). Ancak prostat kanseri tedavisinden fayda göremeyeceği beklenen yaşlı hastalarda üst sınır olarak daha yüksek PSA değerlerini kullanırken hastanın genel sağlığı ve yaşam beklentisi de göz önüne alınmalıdır görüşü, bu yaklaşıma karşı olanların dayanaklarıdır.

PSA Dansitesi

Catalona ve ark. (36), PSA yüksekliği olan kişilerin %80'inin PSA düzeylerinin 4 ve 10 ng/dl arasında olduğunu belirtmişlerdir ve bu insanlardaki PSA yüksekliğinin nedeninin, kanserden çok prevelansı yüksek olan selim prostat büyümesi olduğunu söylemişlerdir. Bu bulgudan yola çıkarak Benson ve ark. (37) serum PSA değerini prostatın ultrasonografik olarak ölçüm hacmine oranlayarak hesapladıkları PSA dansitesinin (PSAD) kanserleri ayırt etmekte yararlı bir gereç olduğunu göstermişlerdir. Başka araştırmacılar da, PSAD ile kanser arasında doğrudan bir ilişkinin varlığına dikkat çekmişler ve PSA düzeyi 4-10 ng/dl arasında olan parmakla

muayenesi ve TRUS bulgularında kanser şüphesi olmayan hastalarda prostat biyopsisi almak için PSAD üst sınır değerinin 0.15 olarak bildirmişlerdir (26). Fakat PSAD'nin yararlılığı bütün çalışmalarda doğrulanmamıştır. Catalona ve ark. (36) yukarıda belirtilen değerlere göre biyopsi yapıldığında kanserlerin yarısının atlanacağı bildirmişlerdir. Brawer ve ark. (38) PSAD'nin serum PSA 4-10 ng/dl arasında toplulukla kanser tanısı koymada serum PSA düzeyinin tek başına özgüllüğünü arttırmayacağını göstermişlerdir. Ayrıca pozitif biyopsisi olan erkeklerin PSAD'lerinin negatif biyopsisi olanlara kıyasla yüksek olması, küçük prostatlarda sektör biyopsilerle kanser yakalamanın daha kolay olmasında kaynaklanmaktadır (26).

PSAD kullanımı ile ilgili bu çelişkili açıklamaların altında birçok değişik neden yatabilmektedir. Her şeyden önce boyutlarındaki prostatların salgıladıkları PSA arasında farklılıklar olmaktadır. Bunu nedeni PSA salgılayan epiteller arasında miktar olarak farklılıklar olmasıdır. Bu gün için PSA salgılayan prostat epitelinin miktarını ölçecek girişimsel olmayan metod bulunmamaktadır. Ayrıca prostat hacminin hesaplanması için geliştirilen formüllere şekil olarak uygunluk göstermeyen bazı prostatlarında hesaplanan hacimler gerçeğinden farklı olabilmektedir. Prostat kanseri olmayan erkeklerde dolaşımdaki PSA'nın belirleyicisinin transizyonel zon epiteli olduğu Lepor ve ark. (39) tarafından belirtilmiştir. Selim prostat hiperplazisinde de büyüyen kısmın transizyonel zon olması ve serum PSA düzeyine esas olarak bu bölgenin etkili olması, transizyonel zon PSAD'nin kanser ve selim prostat hiperplazisinin ayırımında faydalı olacağı görüşü gündeme getirmiştir (40). Her ne kadar PSAD kanser tahmini için mükemmel bir yöntem olmasa da PSA değerleri 4-10 ng/dl arasında olan erkeklerde biyopsi kararı almakta potansiyel bir yardımcı olmaktadır.

Prostat Spesifik Antijen Değişim Hızı

Ölçülen PSA düzeylerinin zaman içinde gösterdikleri değişim PSA velositesi ya da PSA değişim hızı olarak adlandırılır. Donmuş serumlarda yapılan çalışmalar prostat kanseri olan hastaların serum PSA2'larındaki artışın kanser olmayanlara göre daha hızlı olduğu ve bu hızın yılda maksimum 0.75 ng/dl olduğu gösterilmiştir (41). Başka çalışmalar da kanser olan hastaların PSA artış hızlarının yılda 0.75 ng/ml den

fazla olduğunu göstermiştir. PSA değişim hızının hesaplanması için önerilen en kısa takip süresi 18 ay olarak bildirilmiştir (26).

Prostat Spesifik Antijenin Moleküler Formları

PSA'nın serumda bağlı ve serbest formlarının bulunması ve bunların ölçülebilir hale gelmesiyle bu moleküler formların kanser tespit etme yeteneğini arttırabileceği gündeme gelmiştir. Prostat kanseri olanların serumunda PSA2'nin çoğunluğunun kimotripsine bağlı , az bir kısmının ise serbest olarak bulunduğu, kanser olmayanlarda ise bunun tersinin doğru olduğu görülmüştür (26). Christensson ve ark (42) prostat kanseri olan ve olmayan kişilerde serbest/total PSA oranlarına bakmışlar, 0.18 ve daha küçük oranların kanser yakalama oranını, tek başına total PSA ölçümüne kıyasla daha çok arttırdığını göstermişlerdir. Catalona ve ark. (43), PSA değerleri 4-10 ng/dl arasında olan kişilerde serbest/total PSA oranının tek başına kanser yakalamada hastanın yaşı, prostat boyutu, parmakla muayene gibi diğer parametrelerden daha değerli bilgiler verdiğini göstermişlerdir. Serbest/total PSA oranında duyarlılık ve özgüllük açısından kesim noktası olarak belirlenen rakamın optimum hale gelmesi prostat hacmine göre değişmektedir. Çünkü burada en çok büyümüş prostatı ile birlikte kanseri olanlar ve kanseri olmaksızın prostat büyümesi olanlar arasında karışıklık yaşanmaktadır. Serum PSA'sı 4-10 ng/dl arasında olan kişilerde yaptıkları çalışmada Catalona ve ark. (43) prostat hacmi 40 cc'den büyük olanlarda serbest PSA oranının kesim noktasının %23 ve aşağısı olarak alınmasıyla gereksiz biyopsilerin %31'nin elendiğini, oysa prostat hacmi 40 cc'den küçük olan kişilerde serbest PSA oranının %14 ve aşağısı olarak belirlenmesiyle gereksiz biyopsilerin %79 oranında azaldığı belirtmişlerdir. Dolayısıyla serbest PSA ölçümleri , PSA değerleri 4-10 ng/dl arasında olan kişilerin , kanser açısından yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırılıp bu şekilde biyopsiye gidecek bireylerin daha sağlıklı seçilmesine yaramaktadır. PSA prostat kanseri tanısı için kullanılan testler içinde en büyük pozitif prediktif değere sahip testtir. PSA ile tespit edilen kanserler boyut ve grade olarak parmakla muayene ile tanı konulan kanserlerle kıyaslanabilir özelliktedir. Tarama çalışmaları , sadece parmakla muayene ile tanısı konan kanserlerin büyük çoğunluğunun ileri evre olduğu, ancak parmakla muayene ve PSA ile beraber tanı konulanların ise çoğunluğunun organa sınırlı olduğu gösterilmiştir.

Evreleme açısından PSA, klinisyenin en çok yaralandığı yöntemlerden biri olup Gleason skoru, sistematik biyopsi ve PSA preoperatif dönemde kombine kullanılan parametrelerdir. Preoperatif gleason skoru <6, PSA <20 ng/ml ve evre T1a veya T2a kombinasyonundaki hastaların %80-90'ının hastalığı organa sınırlı iken, evresi T1b,T2b veya T2c olan hastaların %60-70'inin organa sınırlı olduğu gösterilmiştir (6).

Evreleme açısından, PSA tek başına sadece %50-60'lık bir doğruluk sağlar. Örneğin Oesterling ve ark. PSA'nın doğruluk oranını kapsüler penetrasyon için %55 ve seminal vezikül ve lenf nodu tutulumunu %50 olarak yayınlamıştır. Ercole ve ark. PSA'nın ekstrakapsüler tümörü olan hastaların %59'unda yüksek (10 ng/ml'nin üzerinde) ve kapsüle sınırlı hastalığı olanların %7'sinde yine yüksek olduğu rapor etmişlerdir. Stamey ve ark. PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan olguların lenf nodu tutulumuyla ilişkisiz, 40 ng/ml'nin üzerindeki seviyelerin ise %63 ihtimalle lenf nodu tutulumuyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (6).

PSA'nın en değerli yanı, radikal prostatektomi sonrası nükslerin saptanmasıdır. PSA'nın radikal prostatektomi sonrası sıfıra inmesi beklenir aksi rezüdüel hastalık varlığını düşündürür. Radikal prostatektomi sonrası başlangıçta sıfıra inen PSA değerleri sonradan yükselirse, bu hastalığın nüks ettiğini düşündürür (6).

PSA, ilerlemiş kanseri olan hastaların takibinde de etkin tümör belirleyicisi gibi gözükmektedir. Killian ve ark. düzenli olarak ölçülen PSA değerleri ile hastalıksız sağkalım oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Ercole ve ark., evre D2 prostat kanseri olan 86 hastanın %98'inden, PSA seviyelerinde yükselme olduğunu bulmuşlardır. Stamey ve ark. evre D2 hastalığı olan 22 olgunun %100'ünde yüksek olduğu saptamışlardır (6).

DİĞER TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ:

Tümör grade'i ve PSA'dan ayrı olarak DNA ploidisinin de kanser prognozunu belirlemede yararlı olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada düşük grade'li tümörlerin diploid, yüksek grade'li tümörlerin aneuploid olduğu saptanmıştır. Tribukait'in çalışmasında da, diploid tümörlerin tedaviye aneuploid tümörlerden daha iyi cevap verdiği görülmüştür. Ploidi ile yaşanan problemler arasında, heterojen tümörlerde

örnekleme hataları, standardize yöntemlerin olmayışıdır. Ploidinin tümör grade'i üzerine, değerlendirme farklılarından doğan hataların daha az olması gibi bir avantajı vardır (6).

Tanı sırasındaki tümör hacmi de prognostik önem taşımaktadır. Birçok çalışmada ekstrakapsüler uzanım ve metastazların tümör volümüyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Buradaki problem, mevcut tekniklerin, tedaviden önce tümör volümünü doğru olarak saptamada yetersiz kalmasıdır. Bu konuda en çok kullanılan metod TRUS'tur. Bununla birlikte hipoekoik olmayan tümörlerde TRUS'un ortalama %40 hata payı bulunmaktadır.

Halen klinik olarak kullanılmayan, araştırma safhasında olan bir çok teknik bulunkatadır. Örneğin, patoloji spesmeninde veya serumda polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction PCR) p53 geni , retinoblastoma geni, e-myc, CIS, ras, c-erbB-2, caveolin gen ekspresyonlarının tespiti , bc1 1-2, p27, E-cadherin, büyüme faktörü ve sitokin ekspresyonu seviyelerinin (transforming growth alpha, beta) tahmin edilmesi.manyetik rezonans spektroskopisi bu yeni tekniklerdendir (6,44).

AYIRICI TANI

Rektal muayenede prostatta anormal bulgular saptanması pek çok değişik durumla ilişkili olabilir. Bir prostat anormalliğinin biyopside malign sonuçlanması ihtimali %33 ile %50 arasında değişir. Prostatik nodüller, benign hiperplazi, kronik inflamasyon ve prostatit, prostat tüberkülozu, önceki biyopsilere bağlı fibrozisler , prostat kistleri yada taşlarıyla ilişkili olabilir. Hastanın öyküsü ve fizik muayenesindeki ipuçları diğer hastalıklara yönlendirilir. Benign hiperplazi, genellikle uzun bir obstrüktif üriner semptomlar hikayesi ve kanserde olduğundan daha büyük prostatla ilişkilidir. Tüberküloz, etkenle karşı karşıya kalma öyküsünde, önceden geçirilmiş pulmoner tüberküloz hikayesinde, ateş, steril piyüri varlığında akla gelmelidir. Epididim lezyonlarında prostat tutulumu da sıktır. Prostatiti sıklıkla uzun bir hikaye ve prostatik sekresyonlarda ya da idrarda patolojik düzeyde lökosit bulunması durumunda düşünülmelidir. Hepsinde de tanı, biyopsi ve histopatoloji ile doğrulanır. Hematüri ve mesane çıkım obstrüksiyonu bulguları ile başvuran hastalar, diğer hematüri ve obstrüktif semptomlar yönünden araştırılmalıdır. Bunlar arasında benign prostat hiperplazisi, mesane ve böbrek patolojileri vardır. Kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve

vertebral kollaps nedeniyle omurilik basısı yine prostat kanserinin ekarte edilmesi için rektal muayeneyi gerektirir. Kemik pelviste sklerotik lezyonları, anormal serum alkali ve asit fosfatazi olan asemptomatik hastalarda, paget hastalığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Normal PSA düzeyleri ve ağırlık taşıyan hatlar boyunca karakteristik subperiosteal kortikal kalınlaşma paget hastalığının ayrımını sağlar.

EVRELEME

TNM Evreleme Sistemi	Modifiye Jewett Evreleme Sistemi
Tx Tespit edilemeyen primer tümör	
T0 Primer tümör bulgusu yok	
T1a Tümör insidental,histolojik olarak Rezeke edilen dokunu < %5	Stage A1 Fokal
T1b Tümör insidental,histolojik olarak Rezeke edilen dokunun > %5	Stage A2 Diffüz
T1c İğne biopsisi ile tespit edilen Non palpabl tümör (PSA↑)	Stage Bo
T2A Palpabl bir lobun yarısı veya ↓	Stage B1 palpabl,bir lob,>1.5cm
T2b Palpabl> bir lobun yarısı diğer lob intact	
T2c Palpabl her iki lob tutulmuş	Stage B2 palpabl,her iki lob tut.
T3a Unilateral,ekstrakapsüler yayılım	Stage C1 seminal vez tut.yok
T3b Bilateral,ekstrakapsüler yayılım	
T3c Seminal vezikül yayılımı	Stage C2 bir veya iki SV yay.
T4a Mesane boynu, eksternal sfinkter ve ya rektuma yayılım	
T4b Levator kaslarına yayılım ve ya pelvis duvarına yayılım	
Nx Tespit edilemeyen bölgesel lenf nodu	
No Bölgesel lenf nodu metastazi yok	
N1 ≤ 2 cm ,tek lenf nodu met.	Stage D1 Pelvik lenf nodu tut. Hidronefroza neden olan üreteral obst.
N2 > 2 ≤ 5 cm tek veya multipl lenf nodu tut.	
N3 > 5 cm lenf nodu tutulumu	

Mx Tespit edilemeyen uzak metastaz

Mo Uzak metastaz yok

M1a Bölgesel lenf nodu

Stage D2 Kemik, AC veya diğer

M1b Kemik

dokulara metastaz

M1c Diğer bölgeler

Prostat kanserinin 4 evresi vardır (6).

Evre A (T1) kanserler: BPH için cerrahi de insidental olarak saptanırlar

A1 (T1a): Cerrahiyle çıkarılan total glandın %5'inden azını tutan, iyi veya orta diferansiye hastalık (Gleason skoru:2-7) ve ya glandda 3 odaktan daha azından görülen hastalık.

A 2 (T1b): Cerrahi ile çıkarılan total glandın %5'inden daha fazlasını tutan, kötü diferansiye hastalık.

(T1c): TRUS'ta lezyon ya da yüksek PSA nedeni ile yapılan biyopsi ile saptanmış, tuşede benign intiba uyandıran non palpabl hastalık.

Evre B (T2) kanserler: Tümör prostata sınırlıdır, hacim ve konumuna göre B1(T2a,T2b) veya B2 (T2c) kanserlerdir.

Evre C (T3 ve T4) kanserler: Prostatın dışındaki yumuşak dokuda tutulum (V. Seminalisler , periprostatik yağ dokusu, üretra kası ve mesane boynu).

Evre D kanserler: Metastatik hastalığı temsil eder.

D1: Pelvik lenf nodları tutulumu mevcuttur. Prostat kanserinin primer lenfatik drenajı obturator ve hipogastrik lenf nodlarına olmaktadır. Sekonder olarak da V. İliaka kommünis çevresindeki lenf nodlarına; presakral, paraortik ve inguinal alanlardaki lenf nodlarına olmaktadır.

D2 : Uzak organ ve kemik tulumunu temsil ederler.

DRM lokal yayılımın belirlenmesinde değerli bilgiler verebilir. Mevcut endurasyonun lateral kenarlarda devamlılığı, pelvik ve rektal duvardaki endurasyonlar, seminal veziküllerin palpe edilebilir hale gelmesi, kötü prognostik bulgulardır. Ancak DRM ile evreleme, birkaç nedenle değerlendirme hatalarına

açıktır. Patolojik muayene ile karşılaşıldığında, tümör hacmi genellikle olduğundan daha küçük olarak değerlendirilir. DRM ile tüm evre T1 kanserler atlanır (6). 153 hastalık bir seride, DRM anormalliği tek lobda mevcutken, TRUS eşliğinde bilateral biyopsiler yapılmış ve %42 olguda bilateral kanser saptanmıştır (44). TRUS ile prostat kanserinin ekstrakapsüler yayılımı hakkında fikir edilebilir. US ucuz olması, daha az zaman alması ve aynı anda biyopsi almaya imkan tanınması yönüyle avantajlıdır.

BT veya MRI ile pelvik lenf nodu tutulumu araştırılabilir. BT'nin lenf nodu tutulumunu tespit etmekteki duyarlılığı %50-75, özgüllüğü %86-100, doğruluğu ise %83 - 92 arasında değişir. PSA >20 ng/ml, gleason skoru>7 olmadıkça başvurulacak bir yöntem değildir. Ganglion tutulumu için kriter, sadece lenf nodunun büyüklüğü olduğu için, yanlış negatif ve yanlış pozitif bulgular sıktır. Bu nedenle BT ancak yaygın hastalık durumunda yararlı olabilir (6).

MRI , kanser tanısında değerli değildir. Çünkü maliyeti yüksektir ve benign – malign proses MRI'da maskelenebilir. Ancak, bilinen hastalığın ekstrakapsüler ya da seminal vezikül invazyonu yapıp yapmadığını ultrasonografiye oranla dahi iyi ortaya koyar. MRI tekniğin evrelemedeki doğruluğu %83-90 arasındadır. Son zamanlarda endorektal MRI kullanım alanına girmiştir ve bu yeni teknik ekstrakapsüler yayılımı daha doğru saptamaktadır. MRI'nın bir avantajı da, nörovasküler sinir koruyucu cerrahiye yardımcı olmasıdır (6).

İskelet sistemine olan metastazları belirlemede metilen difosfanat ile işaretlenmiş Tc99m sintigrafileri kullanılır. Kemik sintigrafilerinde yalancı pozitiflik oranı %2'den az olarak rapor edilmiştir. Yalancı pozitiflik nedenleri dejeneratif artrit, paget hastalığı ve travmadır. Tanıda ilgili bölgelerdeki lezyon direkt grafilerde kontrol edilmelidir. Şüpheli durumlarda BT ince kesitleri ve lokalize (endorektal) MRI yararlı olabilir. Kesin tanı için kemik biyopsisi gerekebilir (6).

Prostat kanserinde lenf nodu tutulumunu gösteren en iyi teknik pelvik lenf nodu disseksiyondur (PLND). Lateralde iliak arter lenfatiklerinin korunması, aşırı pelvik lenfatik dokunun çıkarılması ile oluşabilecek alt ekstremitelerde ödem riskini azaltmaktadır. Pelvik lenfadenektominin diğer komplikasyonlarından semptomatik lenfösel ancak %2-3 hastada görülmektedir. Son zamanlarda laparoskopik PLND popüler hale gelmiştir (6).

TEDAVİ

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi , kemoterapi ve krioablasyon bulunmaktadır. Bu seçenekler, hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu ve yaşam beklentisi, hastanın ve hekimin tercihleri göz önünde tutularak değerlendirilir. Bu seçeneklerin çeşitli kombinasyonlar halinde uygulanması da mümkündür (6).

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ

Prostatın ultrasonik incelemesi transabdominal perineal, transüretal ya da transrektal yoldan yapılabilir. En iyi görüntü kalitesi transrektal yoldan elde edilir. Bugünkü prostat görüntüleme tekniği 1971 yılında Watanabe tarafından önerilen yöntemeye dayanır (45).

Transdüktörün yerleştirilmesinden sonra yapılması gereken ilk hareket normal periferik zonun homojen bir görüntüsünü sağlamak olmalıdır. Çünkü görülecek olan lezyonların ekojenitesi bu görüntüyle karşılaştırılarak hipoekoik, izoekoik yada hiperekoik olarak sınıflandırılacaktır. İşleme öncelikle tranvers planda inceleme ile mesane tabanından başlanır. Seminal veziküller ve bunların ejakülatör kanallara açıldığı bölge dikkatlice incelendikten sonra transdüktör saat yönünde ve aksi yönde döndürülerek prostatın tamamı görüntülenir. Verumontanum çevresinde prostat maksimum büyüklüğünde olduğu için buradan transvers ve anterior-posterior ölçümler yapılır. Transvers kesitler ürogenital diyafram içindeki prostat apeksine kadar alınır. Transvers incelemenin tamamlanmasını takiben biplanar transdüktör sagittal plana alınarak sağ tarafın önceliği ile incelemeye başlanır. Sagittal görüntüleme transdüktörün mediale döndürülmesiyle yapılır. Bu esnada sefalo-kaudol boyut alınır, sol tarafı da aynı teknikle incelenir (6).

Ultrasonografik incelemede görülebilen lezyonların belli başlı olanları şöyle sıralanabilir. Sıvı dolu kistler anekoik lezyonlarla karakterizedir. Hipoekoik alanlar, normal periferik zona kıyasla ses dalgalarını daha az yansıtan bölgelerdir. İzoekoik alanlar ise görünüm olarak normal periferik zondan ayırt edilemezler. Hiperekoik , ses enerjisinin neredeyse tümünün yansıtıldığı alanlardır. Ultrasonografi sırasında bir lezyonla rastlandığında o bölge inceleme sahasının ortasına alınarak detaylı olarak incelenmelidir.

Transrektal ultrasonografinin birincil endikasyonu olası kanseri görüntülemek olduğundan teşhise yönelik ipuçları açısından dikkatli olunmalıdır. En önemli bulgu hipoekoik bir periferik zon lezyonudur. Bunun yanı sıra kanser açısından şüphe uyandırabilecek olan prostat kapsül düzensizliği ya da bombeleşmesi, hipoekoik alanların santral zondan seminal veziküllere doğru uzaması ya da parmakla muayenede hissedilen anormalliğe karşılık olabilecek her lezyon aynı dikkatle incelenmelidir.

Non-palpabl olup TRUS ile tanı konan ve radikal prostatektomi yapılan olgularda patolojik olarak organa sınırlı pek çok hastanın bulunması bu metoda yönelik ilginin artmasına neden olmuştur. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışmada kanser tanısında yeterli ölçüde özgüllük ve duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir. Carter ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, TRUS'un özgüllüğü %68, duyarlılığı ise %52 olarak bulunmuştur. Sistemik sekstant biyopsilerin ve seminal vezikül biyopsilerinin yapılabilmesi TRUS'un güvenilirliğini arttırsa da, mesane boynuna yayılımın, üretral ve transizyonel zonun tutulumunun saptanmasında güvenilir değildir. Bütün bu bölgeler normalde karışık ekojeniteye sahiptir ve komplikasyon ihtimali nedeniyle biyopsi yapılması zordur. Transizyonel zonda gelişen kanserler, yine transizyonel zon boyunca dağılmış küçük odaklar halindedir ve bu nedenle ultrasonografik aletlerinin rezolüsyonları dışındadır.

Prostat kanserinin TRUS ile tanısı, malign nodüllerin sonografik olarak gözlemlendiğinde hipoekoik görünmesi gerçeğine dayanır. Malign tümörün kompakt ve ileri derecede sellüler yapısının, hücreler arasında minimal interfaz yarattığı, bununda minimal internal ekolara neden olduğu varsayılmaktadır. Öte yandan normal glandüler yapılar, bazal membrana sahip olmaları ve bunların arasında stromal doku bulunması nedeni ile internal ekolar üretir.

Prostat Hacminin Hesaplanması

Prostat hacminin TRUS ile tahmini; PSA dansitesi (serum PSA'sının prostat hacmine oranı) hesaplanmasında, brakiterapi ve kriyoterapi planlanmasında önem taşımaktadır. Prostat hacminin belirlenmesinde iki yöntem tanımlanmıştır.

Birinci metod prostatın bir elipsoid, küre veya prostatın sferoid olduğunu kabul ederek matematiksel bir formül ile prostat hacmini hesaplar (46). Bu formüle göre ;

prostat hacmi= anterior-posterior çap x transverse çap x saggital çap x $\pi/6$

olarak hesaplanır (47). Prostatın küre olduğu kabul edilirse formül (yarıçap)³ x $\pi/6$ olarak değiştirilir. Terris ve Stamey bu formülün 80 gr üstündeki prostatlar için daha güvenilir olduğunu söyleyerek 80 gr altındaki prostatlar için prostat sferoid için olan, (büyük çap) 2 x küçük çap x $\pi/6$ formülünü kullanmışlardır.

Planimetrik metod ise prostattan alınan 2-5 mm'lik kesitlerin yüzey alanlarının hesaplanması bu alanlarda hacim tayinine gitme esasına dayanır. Bu işlem yavaş ve zahmetli olmakla birlikte diğer yöntemlere kıyasla gerçeğe daha yakın bir sonuç verir (46,47).

Transrektal Ultrasonografi Bulguları

Prostatın ultrasonografik anatomisi 40 yaş altındaki erkeklerle daha yaşlı erkekler arasında çarpıcı farklılıklar gösterir. Gençlerde periferik ve santral zon prostatın ana kitlesini oluştururken ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle transizyonel zon, santral ve özellikle periferik zonlu sıkıştırmaya başlar. Transrektal ultrasonda BPH'sı olmayan erkeklerde prostat santral kesimde hipoekoik bir bölge görülür. Burası periüretral bezler, normal transizyonel zon ve internal düz kas sfinkterden oluşur. Bu alan orta hatta mesane boynundan verumontanum seviyesine kadar uzanır (48).

Normalde santral zon ve periferik zon homojen, gri renktedir ve prostatın posterior 1/3'lk kısmını kaplar. Bu iki bölgeye oranla daha heterojen görünümlü olan transizyonel zon daha anteriorda yer alır. Transizyonel zondaki BPH nodülleri izoekoik veya hiperekoik olabilmekle beraber sıklıkla hipoekoik görünümdedir. Prostat, yaşlanmayla beraber gelen BPH nedeniyle global olarak büyür ve TRUS ile net olarak görülür. Normalde prostatın %'ini oluşturan TZ , BPH'ın gelişmesiyle birlikte prostatın %90'ını kapsayacak şekilde büyüyebilir. Transizyonel zonun genişlemesiyle santral ve periferik zonlar sıkışır. Bu büyüme nedeniyle belirginleşen cerrahi kapsül (BPH adenomu ile normal prostat ayırımını yapan sıkışmış doku) ortaya çıkar. Sıklıkla cerrahi kapsül üzerinde noktasal kalsifikasyonlar görülür ve bu ultrasonda transizyonel zonun santral ve periferik zonlardan ayırımını kolaylaştırır. BPH'nin ekojenik paterni değişiklikler gösterir ve hipoekoik, hiperekoik veya izoekoik olabilir (49). Bazen transrektal ultrasonda transizyonel zon içinde santral yerleşimli

kistlere rastlanır. Bunların ultrasonik görünümü vücudun diğer yerlerindeki kistlerden farklı olarak, hipoekoik internal eko içermeyen ve arka duvar belirginleşmesi gösteren yapılar şeklindedir.

Lee ve ark.'larının (4) prostat kanserinin en sık görünümünün hipoekoik ve bir periferik zon lezyonu olduğunu göstermelerine kadar tipik prostat kanserine ait ekojenik patern tartışmalı bir konuydu (50,51,52). TRUS'un kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda prostat kanserinin normal prostat dokusuna göre hiperekoik olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (51,52). Ancak daha sonraları 5 ve 7 MHz'lik yüksek frekanslı transdüsörlerin kullanıma girmesiyle çoğu kanserlerin, özellikle küçük ve düzgün sınırlı olanların, hipoekoik görünüm verdiğini anlaşılmıştır (52). Daha önceki yanılgılara, 3.5 MHz gibi düşük frekanslı transdüsörlerin kullanımı sonucunda yakın odaklanmanın yapılamaması neden olmuştur. Yüksek frekanslı transdüsörlerde ise, doku penetrasyonu düşük olmakla birlikte prostatın periferik bölgesinin rezolüsyonu artmaktadır. Kanser dokusunun çoğunlukla hipoekoik olduğu geniş kitlelerce kabul görmekle birlikte, bunun nedeni henüz aydınlatılamamıştır. 1987 yılında Salo ve arkadaşları histolojik diferansiyasyon ve ekojenite arasında belirgin korelasyon olduğunu göstermektedir. Yazarlar arasındaki yaygın görüş, normal prostat bezinin eko yapısının, prostatik stroma ile sıvı dolu asiner lümen arasındaki arayüzden yansıyan ses dalgalarına bağlı olduğudur. Bu nedenle, normal prostatın özellikle periferik ve santral bölgelerinde, bezlerin üniform dağılımı nedeniyle homojen ekojenik yapı ortaya çıkmaktadır. Buna göre yüksek dereceli kanserlerdeki artmış hipoekojenitenin nedeni kanserli asinusların az miktardaki stroma içindeki birbirlerine yakın gruplaşmaları olabilir. Prostat kanserlerinde farklı ekojenik görünümlere yol açan faktörlerle ilgili değişik hipotezler ileri sürülmektedir. Tümörün büyüklüğü kanser ve normal doku arasındaki reaksiyonlar, normal dokunun infiltrasyonu, tümör içi kristaloid formasyonu bunlardan bazılarıdır.

Prostat kanserlerinin ekojenik özellikleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Shinohara ve arkadaşlarının (53) 5 MHz'lik transdüsör ile 70 prostat kanserli hasta grubunda yapmış oldukları çalışmada; tümörlerin %60'ının hipoekoik, %30'unun ise izoekoik özellikler taşıdığı bildirilmektedir. Rifkin ve arkadaşları ise 51 hastayı kapsayan serilerinde prostat kanserlerinin %59'unun hipoekoik, %12'sinin izoekoik, %20'sinin mikst ekojenik ve %10'unun hiperekoik özellikte olduğunu bildirmişlerdir (53). Literatürdeki oranlarla ilgili farklı sonuçlar araştırmacıların tümör ekojenitesini

belirlerken değişik kriterler kullanmalarından kaynaklanmaktadır. Örneğin Rifkin'e göre mikst ekojenitedeki lezyon hipo ve hiperekoik fokuslerin birlikte olmasını ifade etmektedir. Lezyon içindeki hipo ve hiperekoik alanlardan biri diğerinden daha fazla olabilir ya da eşit bir şekilde dağılım gösterebilir. Aynı çalışmada, tümörün ekojenitesini belirleyen en önemli faktörün stromal fibrozis olduğunu öne sürmüşlerdir. Yanı sıra, stromal fibrozisin Gleason derecesinin arttığını göstermişlerdir. Sonuçlarına göre hiperekoik tümörler ile hipo ve hiperekoik odakların birlikte bulunduğu mikst ekojenitedeki tümörler hipoekoik olanlara göre daha yüksek Gleason dereceli grupta yer almaktadır. Diğer bazı araőtırmacılara göre lezyon içindeki hipoekoik bir alan varsa, hiperekoik odaklar dikkate alınmadan bu lezyonun hipoekoik bir alan varsa, hiperekoik odaklar dikkate alınmadan bu lezyonun hipoekoik bir alan varsa, hiperekoik odaklar dikkate alınmadan bu lezyonun hipoekoik olduğu kabul edilmektedir. Bu şekilde araştırmacılar arasında farklı terminoloji kullanılması yayınlanan sonuçlardan birbirleri ile kıyaslanmasını güçleőtirmektedir.

Shiohara ve ark. (53) alıőmalarında, iyi differansiye tümörlerin izoekoik, kötü differansiye tümörlerin ise hipoekoik özellikte olduğunu bildirmektedirler. Bu sonuç Şu şekilde açıklanmaktadır; prostat kanseri normal prostat bezinden farklı yapıdadır ve küçük glandüler doku oluşturan ya da glandüler doku oluőturmayan hücrelerden oluşturmaktadır. Kanser sıklıkla prostatın normal glandüler yapısını bozmakta ve içediği daha küçük glandüler yapılarıyla normal dokuyu işgal etmektedir. Kanserinin malignite potansiyeli arttıkça glandüler doku oluşturma özelliği azalacak ve sonografik ekojeniteyi sağlayan sayısında azalacaktır. Buna bağlı olarak kötü differansiye tümörler hipoekoik yapıya sahip olacaktır. İyi differansiye tümörler ise daha çok glandüler doku içereceğinden normal dokuya benzer arayüzler içerecek ve sonografik olarak izoekoik eko paternine sahip olacaktır.

Prostat kanserinin büyüklüğünde ekojenitede önemli rolü olduğu bilinmektedir. Büyük tümörlerin daha hipoekoik olduğunu savunan görüşler bulunmakla birlikte, genel olarak küçük tümörlerin daha hipoekoik büyük tümörlerin ise daha ziyade hiper yada mikst ekojenitede oldukları öne sürülmektedir.

Hipoekoik periferik zon lezyonlarının kanserin en sık görölme Şekli olduğunun gösterilmesi, TRUS ile palpe edilemeyen kanserlerin teőhis edilebileceğine yönelik çalıőmaların başlamasına öncülük etmiştir. Bir alıőmada Lee ve ark. 784 erkeği

TRUS ile taramışlar ve TRUS kanser tespit etmede parmakla muayeneye kıyasla iki kat daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (54).

Sonografik olarak tespit edilemeyen izoekoik tümörlerin oranı literatürde %12 ile %30 arasında değişmektedir. İzoeoik tümörlerin malignite potansiyelleri yönünden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Shionara ve ark. izoeoik tümörlerin daha çok iyi ve orta dereceli diferansiye grupta yer aldığını ve hipoekoik tümörlere göre belirgin derecede daha benign olduğunu bulmuşlardır (53). Rifkin ve ark. bulguları da benzerdir (52).

Birçok araştırmacı sadece TRUS eşliğinde biyopsi alınan ve TRUS serum PSA ve parmakla muayene ile kombine edildiği gruplarda kanser bulma oranları ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. TRUS'un primer tarama testi olarak kullanıldığı çalışmalarda kanser yakalama oranları %1,7 ile %20 arasında değişmektedir. Her ne kadar bu fark çalışmalara alınan vaka sayıları arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülse de bu farklılığa TRUS işleminin öznelliğinde katkısı göz önüne alınmalıdır.

Carter ve ark. (1989) ilk kez TRUS'un tek başına tarama amaçlı kullanıldığında göreceli olarak duyarlılığını az olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Çalışmalarında radikal prostatektomi yapılan hastalarda TRUS'un klinik olarak şüphelenilmeyen prostat lobundaki kanserlerin ancak %54'ünü yakalayabildiğini göstermişlerdir (55). Bunu takiben başka yazarlarda benzer sonuçlar bildirerek prostat kanserinin %20-40 olguda izoeoik yani ultrasonografik olarak görünmez olduğunu belirtmişlerdir.

Ayrıca klasik kanser bulgularının bu hastalığa özgül olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (4,56). Lee ve ark hipoekoik periferik zon lezyonunu patolojik incelemesinin, prostatik enfarkt veya prostatik intraepitelyal neoplazi olabileceğini göstermişlerdir.

TRUS eşliğinde biyopsinin sistematik altı kadran alınmasıyla lezyona yönlendirilmiş biyopsiler alınması arasında kanser yakalama oranları arasında fark olup olmadığı da araştırma konusu olmuştur. Hodge ve ark. her iki şekilde biyopsi aldıkları 136 hastadan, kanser tespit edilen 83 hastanın sadece 3'ünde eğer lezyona yönelik biyopsi alınmasaydı kanserin atlanacağını göstermişlerdir (57). Bu bulgu,

sadece anormal bölgeden örnek alınan, lezyona yönelik biyopsilerin değil sistematik 6 kadran biyopsinin kanser yakalamada önemli olduğunu göstermiştir (55,58).

Prostat kanserlerinin değerlendirilmesinde, endosonografik olarak belirlenen lezyonun lokalizasyonun önemli rol oynamaktadır. Prostat bezinin periferik bölgesinde yerleşen kanserlerin aksine transizyonel bölgeden kaynaklanan tümörlerin sonografik tanısı güç olmaktadır. Transizyonel bölgenin normalde hipoekoik yapıda olması benign prostat hipertrofilerinin bu bölgeden kaynaklanması, kalsifikasyonlar, enfeksiyon odakları ve skar dokuları gibi oluşumlar bu bölge kanserleri için prostat kanserinin prostat morfolojisinde ve kapsülünde yaratabileceği sonografik değişiklikleri iyi yorumlayarak doğru tanıya yardımcı olacaktır.

PROSTAT BİOPSİ TEKNİKLERİ

Parmak eşliğinde yapılan biopsiler

İnce iğne aspirasyonu (İİAB) : Bir flexible 23 gauge aspirasyon iğnesi, iğne kılavuzu ve aspirasyon enjektörü ile yapılır. Aspire edilen materyal camlara yayılır, kurutulur ve May Grünwald ve ya Papanicolau boyları ile boyanır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin birkaç avantajı vardır. Hastaya ayaktan, anestezisiz bir prosedür olarak uygulanabilir. Birden fazla aspirasyon yapılarak prostatın geniş bir alanından hücreler elde edilir. İğne kılavuzunun kolayca kontrol yapılarak, prostatın geniş bir alanından hücreler elde edilir. İğne kılavuzunun kolayca kontrol edilebilir olması, iğnenin küçük kalibresi, küçük nodüllerden yeterli bir şekilde biopsi alınmasına imkan sağlar, ileri derecede şüpheli nodüllerde biopsinin sık aralıklarla tekrar edilmesi hastanın prosedürü iyi tolere etmesi sayesinde mümkündür. İçerisinde hematüri ve sepsisin bulunduğu komplikasyon oranının tru-cut tekniği ile kıyaslandığında çok düşük olduğu ve sonuçlardaki doğruluk oranında yine bu teknikle karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir. İİAB'nin dezavantajı ise, örneklemeyi yapan üroloğun ve örnekleri değerlendirilecek sitopatoloğun tecrübeli olmasının gerekmesidir. Ayrıca, sitolojik atipik hiperplazinin bariz malignensi ile karşılaştırılması ihtimalide mevcuttur (59).

Transperineal biyopsiler: Genellikle litotomi pozisyonunda yapılır. Perine bir antisepitik solüsyonla temizlenir ve hastanın bacaklarıyla karın alt kısmı steril örtülür. İşaret parmağı ile prostat palpe edilir. Lokal anestezi yapılacaksa %1 'lik lidokain

solüsyonu perinede cilt-cilt altı dokulara, biopsi traktı boyunca uygulanır. Prostata anestetik madde verilmez. Daha sonra biopsi iğnesi parmak rehberliğinde perine yoluyla prostattaki palpabl lezyona yönlendirilir. Genellikle 3-4 adet biyopsi alınır. Transperineal yoldan yapılan aspirasyon biyopsilerinde başarı oranı düşüktür. Bunun nedenleri; kullanılan iğnenin ince ve flexible, aspirasyon sırasında prostatın hareketli olmasıdır.

Transrektal biyopsiler: Rektal yoldan 18-20 gauge iğneler kullanılarak tru-cut yada aspirasyon biyopsileri yapılabilir. Yaylı biyopsi tabancalarının kullanımı ile daha az ağrı uyandırarak, daha uniform örnekleme yapmak mümkündür. Kalın iğne kullanılması enfeksiyon, ağrı ve kanama riskini artırır. Bu teknikte işaret parmağı ile prostattaki anormal alan hissediliri iğne rektal yoldan bu lezyona yönlendirilir rektum mukozası geçilip prostat kapsülü perfore edildikten sonra biyopsi tabancası ateşlenir.

Ultrasonografi (US) rehberliğinde yapılan biyopsiler

Öncelikle prostatın endosonografik anatomisine bir bakacak olursak; Prostatın endosonografik incelemesi transüretral ve transrektal olarak yapılabilir. Transüretral inceleme rutin değildir. Prostatın endosonografik incelenmesi TRUS ile inceleme eş anlamlıdır. TRUS longitudinal ve transver palanlarda yapılabilir. Transvers imaj prostatın lateral bölümlerinin ve simetrisinin değerlendirilmesinde etkilidir. Longitudinal imaj ise apekten tabana kadar tüm prostata ve mesane boynunu değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca biyopsi işlemleri sırasında biyopsi iğnesinin tüm trasesi boyunca demonstre edilebilmesi, hem iğnenin hemde lezyonun aynı anda izlenebilmesi nedeni tercih edilir. Seminal vezikül invazyonu yapmış prostat kanserlerinde kitlenin demonstrasyonun longitudinal bakı ile daha rahat yapılabilmektedir. Prostat bezi TRUS'ta üniform ve homojen görünümündedir. Prostatın santral periferik zonlarının ekojeniteleri arasında farklılık olmadığından normal prostatlarda bu iki zon TRUS ile ayırt etmek zordur. Prostat kapsülü prostatı çepeçevre saran ve prostat parankimine göre hiperekojen bir yapıdadır. Periprostatik venöz pleksus kapsülün daha iyi değerlendirilmesini sağlayan doğal bir akustik pencere oluşturur. Prostatik üretra normaldeki kolabe konumunda iken prostatın tabanından apeksine doğru uzanan hiperekojen bir çizgi şeklinde görülür. Periüretral glandüler doku diğer prostat dokusunda göre hafif derecede hipoekojendir. Seminal

veziküller prostatın tabana yakın posterior bölümündeki papyon şeklinde bir çift organdır. Prostat göre ekojenitesi daha düşük olan tübüler yapılardır. Lümenleri anekoik ve bazen hipoekoik karakterde seminal vezikül sıvısıyla dolu olup içersinde septasyonlarından dolayı artmış ekojeniteler görülür. Mesanede az miktarda idrar varken seminal veziküller optimal düzeyde değerlendirilebilir. Saggital bakıda prostat tabanında arka kesimde gaga şeklinde görülürler. Seminal veziküller ile prostat arasındaki bu normal ilişkinin bozulması prostat kanserlerinde seminal vezikül invazyonu açısından uyarıcı olmalıdır (60).

US probu perineye ya da rektuma konarak, transperineal yolla biyopsi alınabilir. Transperineal US eşliğinde lezyona yönelik biyopsilerde başarı şansı, TRUS eşliğinde yapılanlara göre daha düşüktür. Bu yöntem çeşitli nedenlerle rektal yolun kullanılamadığı (inflamatuar bağırsak hastalıkları, miles operasyonu gibi) hastalarda tercih edilir.

BİYOPSİNİN RİSKLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

TRUS eşliğinde, 18 G iğne ve tam otomatik biopsi tabancası ile yapılan biyopsilerinin morbiditesi düşüktür. İşlemden önce kanama-pıhtılaşma zamanının rutin olarak kontrol edilmesi gerekli değildir. Ancak hastanın kanamaya eğilimi arttıran ilaç kullanıp kullanmadığı mutlaka kontrol edilmesi, anti koagülan ilaçlar biopsiden en az 3 gün önce kesilmeli kanama-pıhtılaşma zamanı biopsiden önce kontrol edilmelidir (61).

Komplikasyonları;

- a.) Hematüri
- b.) Hematokezi
- c.) Hemospermi
- d.) Ürosepsis - Diğer enfeksiyonlar
- e.) Arteriyovenöz fistül
- f.) İğne traktında meydana gelebilecek tümör ekimi(seeding)

- a.) **Hematüri:** Hem transrektal hem de transperineal biyopsilerde görülür. %35-46 arasında bildirilmiştir (62,63). Hastaların %20-25'inde biyopsiden hemen sonra gros hematüri görülebilir. Az miktarda kanama bir haftaya kadar devam edebilir. Majör kanaması olan hastalar mutlaka takip edilmelidir. Ve oluşan koagülüm parçalarına bağlı nadir olarak üriner retansiyon görülebilir (63).
- b.) **Hematokezi:** %9,4 oranında bildirilmiştir (63). Rifkin'in yaklaşık 20.000 olguluk serisinde sadece 2 hasta rektal kanama nedeni ile hospitalize edilmiş, ancak hiçbir hastada transfüzyon gerektirecek kanama olmamıştır.
- c.) **Hemospermi:** %5-46 oranında rapor edilmiştir (62,63). Klinik olarak önemli olmamakla birlikte, hastanın bu durum hakkında önceden bilgilendirilmesi yararlı olacaktır. Hemospermi ve kanama ile ilgili diğer komplikasyonlar, alınan biyopsi sayısı ile de doğru orantılı olarak bulunmuştur (62).
- d.) **Ürosepsis:** Prostat biyopsisinin majör riski olan sepsis, %22'ye varan oranlarda bildirilmiştir. Enfeksiyonla ilgili risk faktörleri araştırılmış ve sonuçta, transrektal yoldan yapılan hastaların 18 G altında iğne kullanılan hastaların, steroid tedavisi altında olan hastaların (63) daha büyük risk taşıdığı, transüretral kateterli, diabetli hastaların, prostatitli ve geçirilmiş üriner trakt enfeksiyonu olan hastaların ise daha az risk taşıdığı bildirilmiştir (64). Biyopsi sayısı ve biyopside kanser saptanması ile enfeksiyon arasında bir ilişki saptanmamıştır. Özellikle transrektal yoldan biyopsi yapılacak hastalarda biyopsi öncesinde ve sonrasında kullanılmak üzere antibiotik profilaksisi yapılmalıdır (63,64).
- e.) Doppler US çalışmaları, biyopsiden hemen sonra arteriovenöz fistüller geliştiğini ancak bu fistüllerin çoğunun 18 dakikada kaydolduğunu göstermektedir. Doppler US arter ve venler arasındaki köprüleşmeyi gösterebilir ancak bu bulguların klinik önemi henüz ortaya konamamıştır (63).
- f.) İğne traktında meydana gelebilecek tümör yayılması (seeding) Teorik olarak mümkün olmakla birlikte çok düşük oranda gerçekleşebileceği tahmin edilmektedir (63).

Bir olguda TRUS esnasında sürekli valsalva manevrası yapmaktan kaynaklanan intraoküler basınçta artmaya bağlı valsalva retinopatisi geliştiği, bu

nedenle geçici görme kaybı olduğu, fakat tablonun spontan düzeldiği bildirilmiştir (65).

TRANSPERİNEAL VE TRANSREKTAL YAKLAŞIMLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Endorektal sonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri için transrektal yolda , transperineal yolda doğrudur. İki yönteminde avantaj ve dezavantajları şöyle özetlenebilir (63).

- a.) **Doğruluk:** Belirli bir alandan örnekleme yapmak için her iki yöntem de eşit doğruluğa sahiptir.
- b.) **Pozisyon:** Transperineal biyopsinin litotomi ya da lateral dekubitus pozisyonunda yapılabilir.
- c.) **Komplikasyonlar:** Komplikasyon insidansı transrektal yaklaşımda anlamlı olarak daha yüksektir (63). Ancak bunlar klinik olarak çok önemli değildir.

Transperineal yaklaşımda vagovagal refleks aktivasyon riski daha yüksektir. Thompson ve ark.'larının 1982 yılında yaptıkları bakteriyolojik çalışmada her iki yaklaşımın neden olduğu bakteriyemi ve enfeksiyon oranları araştırılmıştır. Aynı çalışmada, transrektal yaklaşımda antibiotik profilaksisinin bakteriyemi ve enfeksiyon oranı %57,2'ye düşürdüğü ve enfeksiyonu önlediği saptanmıştır (63). 150 hastalık bir çalışmada US eşliğinde transperineal prostat biyopsi yapılmamış, profilaktik antibiotik verilmemiş; biyopsi öncesi pıhtılaşma zamanı ve platetet sayısı kontrol edilmemiştir. Düzenli aspirin kullanımı kontrendikasyon nedeni olarak kabul edilmezken antikoagülan kullanmakta olan hastalara biyopsi yapılmamıştır. 150 hastadan 1 tanesi septisemi şüphesi nedeni ile hospitalize edilirken, 1 tanesi de akut üriner retansiyon gelişmiştir. 1 hastada dizüri saptanmış ancak enfeksiyon saptanmamıştır. Olguların %42'sinde hematüri , %13,2'ünde hemospermi, %31'inde klinik rahatsız edici ağrı saptanmıştır. Biyopsi sonrasında hastaların sadece %18'inde analjezi gerekmiştir. Çoğu komplikasyon ilk 48 saat ortaya çıkmış ve belirtilerin %65,2'ten fazlası yine ilk 48 saatte kaybolmuştur (66).

TUR-P İLE SAPTANAN İNSİDENTAL PROSTAT KANSERİ

TUR-P günümüzde BPH cerrahi tedavisinde altın standarttır. BPH prostatın transizyonel zonundan kaynaklanır. Büyüyen adenomatöz doku, prostatik üretraya bası yaparak, obstrüktif işeme yakınmalarına neden olur. Açık prostatektomide, adenomatöz doku parmak yardımı ile enükle edilir. TUR-P'de ise, transüretral yoldan, parçalar halinde rezeke edilir. Her iki durumda da sıkışmış periferel zon (cerrahi kapsül), hastada kalır; anatomik kapsüle kadar rezeksiyon mümkün değildir. Bu nedenle, her iki yöntemde kanserin küratif tedavisi için uygun değildir.

Preoperatif dönemde klinik ve laboratuvar yöntemleriyle değerlendirilerek BPH tanısı konan TUR-P spesimenlerinde insidental kanser saptanabilir. Bu olgular, saptanan tümörün hacmi, rezeke edilen spesimenin hacminin %5'inden az olduğunda T1a, daha fazla olduğunda ise T1b olarak sınıflandırılır. Hacmi küçük olsa da iyi differansiye olmayan tümörler T1b olarak sınıflandırılmalıdır (67). T1a tümörlerde izlem iyi bir alternatifken, T1 b tümörlerde agresif bir cerrahi girişim planlanması söz konusudur (68,69). Bu nedenle, özellikle küratif bir girişimden yarar görme adayı olan olgularda (10-15 yıllık yaşam beklentisi olan ko-morbiditesi olmayan hastalar) T1 tümörlerin evrelemesi büyük önem taşır.

Rezeksiyon spesimenindeki tümör hacmi doğru bir evreleme için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, rezeksiyon spesimeninde tümör bulunsa da, bulunmasa da geride tümör kalmış olma ihtimali vardır TUR-P sonrası radikal prostatektomi yapılan olguların spesimenlerinin incelendiği çalışmalarda, %20 olguda belirgin hacimde kanser saptanırken, %80 hastada minimal kanser saptandığı yada reziduel tümöre rastlanmadığı bildirilmiştir (69). Evrelemede belirleyici bir faktör de patolojik inceleme için doku hazırlanması tekniği ile ilgilidir. TUR-P ile prostat glandı, doku parçaları halinde rezeke edilir. Bu parçaların örnekleme yöntemi ile değilde tamamının incelenmesi ile, insidental prostat kanseri tanısının 2-3 kat fazla konabileceği rapor edilmiştir (68). Yine rezeksiyon materyalinin tamamının incelenmesi ile T1a olgularının bir kısmı T1b olarak saptanabilir.

Rezeksiyonla, adenomatöz dokunun bir kısmı çıkarıldığından, postoperatif PSA değerleri hakkında doğru bir yorum yapmak mümkün olmayabilir. Feneley ve ark.'ları PSA, PSAD, TRUS ve PSAV değerlerinin biyopsi ile gösterilmiş rezidü tümör ile ilişkisini araştırmış (67) ve TUR-P sonrasında seri PSA ölçümlerinde yıllık

%20'den fazla bir artışın reziduel tümör varlığı ile belirgin bir ilişki gösterdiğini saptamışlardır.

İnsidental prostat kanserinin evrelemesinde 'Re –TUR-P ' önerilmektedir (67,68). Bunun nedeni TUR-P ile periferik zon, anterior prostat dokusu ve verumontanumun distalindeki apikal dokunun rezeke edilememesidir.

TRUS eşliğinde periferik zon biyopsileri alınarak da rezidüel tümör araştırılabileceği bildirilmiştir. Biyopside 3 örnekten fazlasında yada herhangi bir örneğin %50'den fazlasında tümör bulunması, gleason grade 4-5 saptanması belirgin tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur.

MRI: Yüksek maliyeti, kısıtlı duyarlılığı nedeni ile evreT1 prostat kanserli hastalarda önerilmemektedir (68).

İnsidental prostat tümörlerinin davranışını belirlemede önerilen diğer bir yöntemde DNA ploid çalışmalarıdır. Aneuploid tümörler daha agresif davranışlı olduğu bildirilmiştir.

Rezidüel prostat kanseri saptanan hastalarda, uygulanan TUR-P'nin daha sonra yapılacak bir radikal retropubik prostatektominin sonuçları üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığı, ancak TUR-P'nin daha sonra 1 ay içinde yapılan radikal perineal prostatektomi ve radyoterapinin komplikasyonların (inkontinans ,mesane boynu darlığı) anlamlı oranda arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle radyoterapi yapmak gerekiyorsa, TUR-P sonrası 6-8 hafta beklenmesi önerilmektedir (70).

Sonuç olarak TUR-P ile insidental tümör saptananlarda izlenecek yöntem hasta yaşı ve yaşam beklentisi , rezeksiyon spesimeninin histopatolojik değerlendirilmesi, PSA artış hızı, takip döneminde anormal DRM bulgusunun çıkması ve TRUS eşliğinde alınacak biyopsi ile belirlenebilir ve hastaya göre şekillendirebilir (67,68,69).

GEREÇ VE YÖNTEM :

Ocak 2002 – Şubat 2006 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Uroloji Polikliniğine alt üriner sistem yakınmaları ve diğer ürolojik şikayetlerle müracaat eden, 40 yaş üzerindeki erkek hastalarda yapılan fizik muayene bulguları ve tetkikler sonucu prostat biyopsisi yapılan hastalar; serum PSA seviyeleri, Parmakla Rektal İnceleme (PRİ) ve gelen patoloji ile retrospektif olarak değerlendirildi.

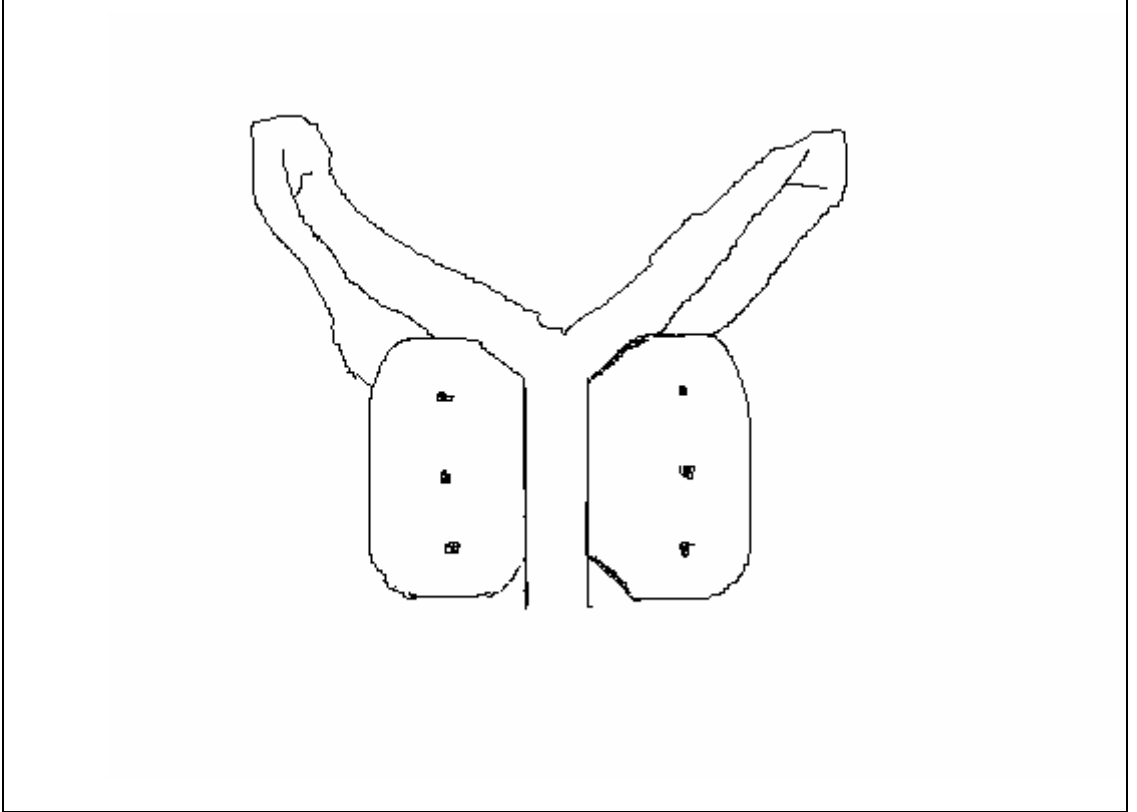
Serum PSA ölçümü, Dicle Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalına bağlı Merkez laboratuvarında Elecsys 2010 Modular Analytics E 170 immunoassay analyzer (Roche Diagnostik GmbH, Mannheim) makinesiyle, sabah saatlerinde ve aç karına alınan kan örneğinden yapıldı.

Polikliniğimizde yapılan biyopsiler Aralık 2004'e kadar digital olarak klasik 6 kadran sekstant biyopsi şeklinde, Ocak 2005'ten sonra ise TRUS eşliğinde 10 kadran biyopsi alınmaya başlandı.

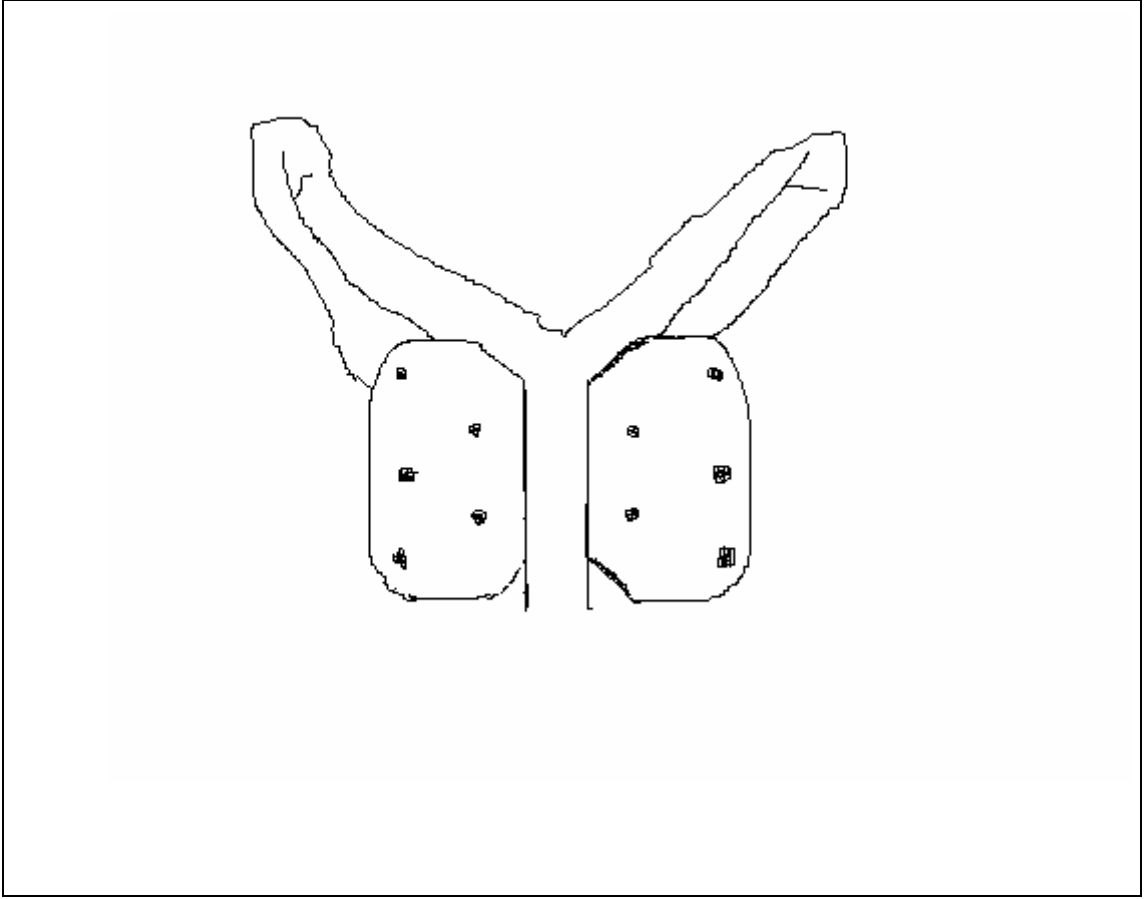
Polikliniğimizde biyopsi endikasyonu alan hastalar (PSA yüksekliği >4 ng/ml , PRİ anormalliği) biyopsi öncesi dönemde (parmak eşliğinde) oral antikoagülan ve aspirin alıyorsa 1 hafta önceden kesildi. Biyopsiden 30 dakika önce BT Enema ile rektal temizlik yapıldı ve 80 mg gentamisin ile profilaksi yapıldı. İşleme başlarken hastaya Diz – Dirsek pozisyonu verilerek, biyopsi öncesi anestezi ve kayganlaştırıcı olarak 6 ml Cathajel (Lidokain) rektal uygulandı. Parmak eşliğinde klasik 6 kadran sekstant biyopsi uygulandı. 6 kadran biyopside sağ ve sol loblardan olmak üzere 3'er adet (üst, orta, alt şeklinde) materyal alındı (şekil 1). TRUS eşliğinde alınan biyopside ise oral antikoagülan ve aspirin alıyorsa 1 hafta önceden kesildi. Biyopsiden 30 dakika önce BT Enema ile rektal temizlik ve kinolon grubu oral antibiyotik ile profilaksi yapıldı. İşleme başlarken hastaya dizleri karnına doğru çekilmiş haldeyken sol lateral dekübit pozisyonu verildi. Takiben 6 ml Cathajel uygulandı. US probu ile her iki puboprostatik ligamana 20 cm 22 Gauge iğne ile Prilokain (%2) 5 cc yapıldı. Takiben 10 Kadran biyopsi ve varsa nodülden biyopsi alındı. TRUS eşliğinde ise parasagittal düzlemde standart sextant yönteme ek olarak her iki lobdan periferik zon lateral ve apexten 2'şer adet daha biyopsi alarak yapıldı (şekil 2).

TRUS eşliğinde alınan biyopsiler 7,5 MHz Performa Radiology Acoustic Imaging (Dornier Company) USG cihazı ile yapıldı. Tüm biyopsilerde 18 Gauge ASAP biyopsi iğnesi kullanıldı.

İstatiksel olarak sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Veri analizi yapılırken ortalamaların karşılaştırılmasında Student T test, frekans dağılımları için ki kare değerleri kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 1 : Klasik 6 kadrant prostat biyopsi yerleri.



Şekil 2: 10 Kadran prostat biyopsi yerleri.

BULGULAR

2002-2006 yılları arasında polikliniğimizde biopsi endikasyonu alan (Serum PSA yüksekliği, PRİ anormalliği) ve prostat biyopsisi uygulanan 372 hasta çalışmaya alındı. 2002-2004 yılları arasında 281 hasta digital klasik sekstant biopsi, 2005-2006 yılları arasında 91 hasta TRUS eşliğinde 10 kadran prostat biyopsisi yapıldı. Yapılan biyopsilerde hastaların yaşı 45-95 (ort. $66,30 \pm 8,334$) arasında idi. 372 hastada yaşa göre PSA yüksekliği saptandı. PSA'sı yüksek olan 93 (% 25) hastada PRİ anormalliği saptandı (Tablo 1).

YAŞ	66,30±8,3
PSA	23,67±27,70
DİGİTAL	281
TRUS Eşliğinde	91
Benign Patoloji	287
Malign Patoloji	85
PRİ normal	279
PRİ anormal	93

Tablo 1. Hastaların demografik incelemeleri

6 kadran seksant biyopsi uygulanmış 281 (% 75,5) hastanın 67 tanesi (% 23,8) prostat adenokanseri rapor edilmişti. 67 hastanın yaşları 51-95 (ort. $69,5 \pm 7,9$) arasında, PSA'ları 5-100 arasında (ort. $54,2 \pm 37,1$) saptandı. BPH gelen 214 hastanın (% 76,2) yaşları 45-92 (ort. $66,6 \pm 7,9$) arasında, PSA'ları 4,1-143 arasında (ort. $15,4 \pm 16,1$) idi. (Tablo 2).

	Digital	PSA(Ort.)	YAŞ
Malign	67 (23,8)	54,2±37,1 (5-100)	69,5±7,9 (51-95)
Benign	214 (76,2)	15,4±16,1(4,1-143)	66,6±7,9 (45-92)

Tablo 2. Parmak eşliğinde alınan prostat biyopsileri.

10 kadran TRUS eşliğinde prostat biyopsisi uygulanmış 91 (% 24,5) hastanın 18 (% 19,8) tanesinde adenokanser saptanmıştır. 18 hastanın yaşları 55-80 (ort. 64,9±7,0) arasında, PSA'ları 6,7-100 (ort. 58,9±38,±4) arasındaydı. Benign gelen 73 (% 80,2) hastanın yaşları 47-83 (ort. 62,9±8,8) arasında, PSA'ları 4,4-31 (ort. 11,3±5,8) arasındaydı (Tablo 3).

	TRUS	PSA(Ort.)	YAŞ
Malign	18 (% 19,8)	58,9±38,4 (6,7-100)	Ort. 64,9±7,0 (55–80)
Benign	73 (% 80,2)	11,3±5,8 (4,4-31)	Ort. 62,9±8,8 (47-83)

Tablo 3. TRUS eşliğinde alınan prostat biyopsileri.

PRİ anormalliği ve yaşa göre PSA'sı yüksek olan toplam 93 kişiye biyopsi uygulandı. Biyopsilerin 71'i parmak eşliğinde, 22'si TRUS eşliğinde alındı. Parmak eşliğinde alınan biyopsilerin 22'si benign (% 31), 49'u malign (% 69) patoloji geldi. TRUS eşliğinde alınan biyopsilerin 8'i benign (%36,4), 14'ü malign (% 63,6) patoloji geldi (Tablo 4). Çalışmamızda her iki yöntem arasında anlamlı fark olmamasına rağmen TRUS eşliğinde alınan biyopsilerin yetersiz sayıda olması nedeniyle fark oluşmadığına inanmaktayız.

	Digital	TRUS	Toplam
Benign	22	8	30
Malign	49	14	63
Toplam	71	22	93

Tablo 4. Yaşa göre PSA yüksekliği ve PRİ anormalliği olan hastalar

PRİ normal ve yaşa göre PSA'sı yüksek olan toplam 279 kişiye biyopsi uygulandı. Biyopsilerin 210 tanesi parmak eşliğinde, 69 tanesi TRUS eşliğinde alındı. Parmak eşliğinde alınan biyopsilerin 192'si benign (% 91,4), 18'i malign (%8,6) patoloji geldi. TRUS eşliğinde alınan biyopsilerin 65'i benign (%94,2), 4'ü malign (% 5,8) patoloji geldi (Tablo 5). Çalışmamızda her iki yöntem arasında anlamlı fark olmamasına rağmen TRUS eşliğinde alınan biyopsilerin yetersiz sayıda olması nedeniyle fark oluşmadığına inanmaktayız.

	Digital	TRUS	Toplam
Benign	192	65	257
Malign	18	4	22
Toplam	210	69	279

Tablo 5. Yaşa göre PSA yüksekliği ve PRİ normal olan hastalar

Biyopsi uygulanan toplam 372 hastanın PSA değerlerine göre malign ve benign gelme oranları şöyledi. PSA'sı 4-10 olan 133 hastadan 123 benign, 10 malign patoloji saptandı. PSA değeri 10-20 arasında olan 135 hastadan 126'sı benign, 9'u malign patoloji olarak saptandı. PSA değeri 20 ve üzeri olan 104 hastadan 38'i benign, 66'sı malign patoloji saptandı (Tablo 6). PSA değeri arttıkça malignite oranı artmaktadır.

	4-10	10-20	20 ve ↑	Toplam
Benign	123	126	38	287
Malign	10	9	66	85
Toplam	133	135	104	372

Tablo 6. PSA değerlerine göre malign gelme

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Prostat kanseri tanısı koymada altın standart prostat biyopsisidir. Yapılan incelemelerde PSA yüksekliği ve PRI'de saptanan anormallikler hastadan biyopsi almayı gerektirir.

Prostat kanserinde tümöre ait olabilecek lezyonun önemi halen tartışılan bir konudur. PRI, PSA yüksekliği ve TRUS'da hipoekojen lezyonlarının tespiti gibi metodların hiçbirisi tek başına diagnostik değildir ve glanddaki lokalize kanserin tespiti için yeterli özgünlüğe sahip değildir (71). Prostat kanseri tanısı ile ilgili çalışmalar PSA ve TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsi yöntemleri çevresinde yoğunlaşmaktadır. Araştırmacıların amacı sadece mevcut prostat kanserinin ortaya konması değil, tanısal testlerde en iyi prognostik verileri de elde etmektedir. TRUS eşliğinde prostat biyopsisi ürolojide sık kullanılır, hızlı sonuç veren ve güvenle uygulanan bir tanı yöntemidir. PSA ve PRI'ye ek olarak verdiği bilgiler açısından önemlidir. Literatürde TRUS'nin prostat kanseri tespitindeki sensitivitesi %53 ve 52 spesifitesi %75 ve %68 rapor edilmiştir (55,72). TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinin parmak eşliğinde yapılan prostat biyopsilerine üstünlüğü ortaya konmuştur (73).

TRUS eşliğinde biyopsi almak prostat kanserini yakalamayı hedefleyen bir araç ve işlemdir. En az morbiditeyle, optimum sayıda biyopsiyle en yüksek oranda kanseri yakalamak asıl amaçtır. TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsileri hipoekoik şüpheli alanlarda verimli sonuçlar verirken, izoekoik şüpheli kanser alanlarında yetersiz kalmaktadır. Bizde günümüz olanaklarında, işlemin kolay uygulanabilirliği, kısa sürede yapılabilir. Lokal anestezi sayesinde hastanın işlemi tolere edebilmesi nodül ya da şüpheli olanların lokalize edilerek daha yüksek oranda kanser saptanabilmesi nedeniyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin daha tercih edilebilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle Ocak 2005 itibariyle TRUS eşliğinde biyopsilerimizi uygulamaktayız.

Prostat kanserinin multifokal olma eğilimi nedeni ile hangi biyopsi şemasının kanser tanısında en yüksek başarıyı sağlayacağını öngörmek zordur. Ancak eğilimin klasik sextant prostat biyopsilerine göre daha yüksek tanı şansı sağlayan çoklu kadran prostat biyopsilerinin tercih edilmesidir. Ama kaç kadran prostat biyopsisi optimaldir sorusu halen net cevaplanmamıştır.

İlk defa 1989 yılında Hodge ve ark. TRUS eşliğinde prostattan sistematik sextant biyopsi alınması tekniğini açıklamışlardır (57). Buna göre parasagital planda, prostatın her iki tarafından taban, orta bölge ve apikalden olmak üzere toplam 6 biyopsi alınmaktadır. Biyopsi için 'spring –loaded' biyopsi tabancaları ile 18 Gauge iğne önerilmektedir. Bunun neticesinde PRİ normal olup serum PSA düzeyi 4-20 ng/ml olan hastaların %25'inde P. Ca saptanmıştır. Buna ek olarak birinci biyopsisi negatif olan hastaların %20'sinde 2. biyopside P.Ca tanısı konulmaktadır. Sadece hipoekoik lezyon biyopsileri ile kıyaslandığında da tanı oranı çok daha yüksektir. Ayrıca, 'sextant' biyopsideki pozitif biyopsi sayısının, ameliyat öncesi Gleason skoru ve serum PSA düzeyi ile birlikte prostat kanserinin tedavisi seçiminde önemli olduğu bildirilmiştir (74). Ancak sextant biyopsiler de tüm kanser olgularının saptanmasında yeterli olmamaktadır. Yalancı negatiflik oranı % 15-34 arasında değişmektedir (10,65). Sextant biyopsilere ek olarak tüm vakalarda TZ ve seminal vezikül biyopsileri gereklimi ? sorusuna cevap bulabilmek için yapılmış olan çalışmalardan bir tanesinde TZ biyopsisi ile sadece % 2'lik ek bir prostat kanseri tanısı konulduğu rapor edilmiştir (65). Bunun yanında özellikle de TZ yerleşimli kanserlerin izoekoik olma olasılığı yüksek olduğu için TZ biyopsilerinin standart biyopsi tekniği içerisinde tutulmasını öneren çalışmalarda bulunmaktadır (65). Ek TZ biyopsilerinin biyopsi tekrarlama oranını azaltmadığı bilinmektedir. TZ biyopsilerinin özellikle ilk biyopsi sonucu negatif gelen ancak serum PSA düzeyi yüksek seyreden veya artış gösteren hastalarda yapılması önerilmektedir (75).

Hem sextant biyopsinin etkinliğinin artırılması hem de re-biyopsi gereğinin azaltılması amacıyla daha etkin biyopsi yöntemleri araştırılmıştır. Bu amaçla alınan örnek sayısının artırılması (8-18) önerilmiştir. 120 hastalık çalışma grubunda Eskew ve ark. biyopsi sayısının artırılması ile paralel olarak prostat kanseri tanı oranının da arttığını göstermişlerdir. Buna göre biyopsi sayısı 6 olanlarda kanser tanı oranı % 16 iken, 12 biyopsi olanlarda kanser tanı oranı % 17 ve 18 biyopsi alınanlarda da % 32 oranında saptanmıştır (75). Eskew ve ark. da standart sextant biyopsiye ek olarak uzak sağ ve sol lateral bölgelerden ikişer adet ve orta hattan da 3 adet ek biyopsi örneklerinin alınması ile kanser tanı oranında % 35'lik bir artış bildirmişlerdir (75). Presti ve ark. da lateral PZ biyopsileri ile PRİ anormalliği olan ve/veya serum PSA düzeyi >4 ng/ml olan hastalarda kanser tanısında % 42'lik bir artış saptamışlardır (77). Eskiçorapçı ve ark. nın yaptığı çalışmada ise 10 kadran biyopsinin 6 kadran

biyosiye oranla %25,5 daha fazla kanseri yakaladığı tespit edilmiştir. Bu çalışma eşliğinde, DÜTF üroloji kliniğinde biyopsilerimiz son tekniğe göre 10 bölgede ve ayrıca lezyon olan bölgeden almaktayız. Çalışmamızda TRUS eşliğinde 10 kadran biyopsi kanser yakalama oranının düşük çıkması TRUS eşliğinde yapılan biyopsi sayısının yetersiz olmasındandır.

İlerleyen yaşla beraber prostat kanseri görülme oranı artmaktadır (78). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar 70 yaşının üstündeki grupta kanser yakalama oranının (% 32,4), 70 yaş altı gruba göre (% 18,8) daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Ayrıca patolojisilerinde kanser olan grupta olmayan grup karşılaştırıldığında, kanser olan grubun yaşının (ort. $68,5\pm7,9$), olmayan gruptan (ort. $65,6\pm8,3$) daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Yüksek serum PSA değerlerinin kanser tanısı koymakta önemli bir tanı aracı olduğu ve prostat kanserinin erken habercisi olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (78,79). Bizim çalışmalarımızdaki bilgelere göre de PSA yükseldikçe kanser yakalama oranı önemli bir şekilde artmaktadır (Tablo 6). PSA 20 ng/ml'nin üzerindeki hastalarda kanser yakalama oranı % 36,5 iken , 20 ng/ml'in altında olanlarda bu oran % 63,5 bulunmuştur . Biyopsi sonucu malign bulunan hastaların PSA ortalaması $55,2\pm37,2$ olup benign gruptan ($14,3\pm14,3$) anlamlı olarak yüksektir ($p<0,05$).

Finne ve ark tarama çalışmasına aldıkları 10284 erkekten kanser saptadıkları %26'sında değişik PSA parametrelerine göre kanser risk nomogramları geliştirmişlerdir (79). Rektal muayene bulgusuna, prostat volümüne, serbest PSA oranına ve total PSA düzeyine göre prostat volümü 20-70 cc, total PSA 4.0ng/ml ve sPSA oranı %10 olduğunda, kanser olma riski 0.38 ile 0.15 arasında değişmektedir .

Bu çalışmada rektal muayenesi normal ve total PSA seviyesi 4.0 ng/ml'den yüksek olan kişilerde prostat kanseri olma riskinin %18 olarak hesaplandığı göz önüne alındığında, biyopsi kararı vermede kabul edilecek serbest PSA oranının ve prostat volümünün önemi daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Prostat volümü arttıkça serbest PSA oranı da artacağından, bu bağımsız bir parametre olarak ele alınabilir; ancak total PSA'sı 20 ng/ml, sPSA %25 ve volümü 37 cc'den fazla olan hastada kanser olan riskinin, diğer parametrelere bakmasızın total PSA'sı 4.0 ng/ml olan bir hastayla aynı olması ilgi çekicidir. Öte yandan düşük volümlü prostatı

olanlarda, aynı total ve serbest PSA sınırlarında kanser riski % 30 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla sPSA oranına dayanarak biyopsiye karar verirken, prostat volümünün göz önüne alınması ve büyük volümde özgüllüğü arttırmak için düşük (%15 gibi) sınır değeri belirlenmesi gerekirken, prostat volümü küçük olan kişilerde duyarlılığı arttırmak için, özgüllükten ödün vermek pahasına, %25 gibi yüksek bir değerin kabul edilmesi gerekir. Rektal muayene pozitif olduğu zaman kanser olma riski doğal olarak artmaktadır. Rektal muayenede şüpheli bir lezyon ve total PSA 20 ng/ml olduğunda %35 gibi yüksek bir serbest PSA oranında bile kanser olma riski prostat volümüne göre %19 ile %31'dir ki bu rektal muayenenin negatif olduğu durumlarda %25 sPSA sınırı ile saptanan oranla eşittir; yani bir anlamda sadece rektal muayene pozitifliği kanser riskini % 8-10 arttırmaktadır. Daha düşük serbest PSA oranlarında total PSA düzeyine ve prostat volümüne bağlı olmaksızın PRİ'de şüpheli lezyonu olanlarda kanser olma riski, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksektir.

Cooner ve ark ise prostat kanserinin tanısında ultrasonografi, PRİ ve PSA'nın yerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, rektal muayenenin şüpheli veya PSA>4.0 ng/ml olması nedeniyle biyopsi yapıldığında tanı konma oranının sırasıyla %35 ve %35,9 olduğunu bulmuşlardır (77). Ancak hemen belirtmek gerekir ki bu çalışma bir tarama çalışması olmaktan ziyade, miksiyonel yakınmaları nedeniyle üroloji kliniğine başvuran hastalara arasında yapılmıştır ki, bu da PSA'nın PRİ'ye üstün olmasını açıklayabilir. Çalışmanın daha sonra yapılan çalışma ve biyopsi endikasyonlarına yol gösterici başka bir bulgusu da PRİ'de şüpheli nodül bulunmayan ve normal veya PSA<4ng/ml olan hastalarda sırasıyla %4.8 ve %4.3 oranında kanser saptanmasıdır. Sırasıyla 0-4, 4,1-9,9 ve 10 ng/ml arasındaki PSA değerlerinde kanser tanı oranı ise sırasıyla %4, %20 ve % 58,2'dir.

Catalona ve ark 50 yaş üzerindeki 1653 erkekte yaptıkları ilk tarama çalışmasında 137 kişide (%8,3) PSA'nın 4.0 ng/ml üzerinde olduğu bulmuşlardır (80). Bu çalışmada iki nokta belirgin olarak ortaya çıkmaktadır; öncelikle, hiçbir yakınması olmayan kişilerin çoğunda PSA gri alan olarak tanımlanan bölgededir. İkinci olarak PSA >10 ng/ml olduğunda kanser saptanma oranı artmaktadır. Benzer bir dizaynda yapılmış olan Brawer'ın çalışmasında ise tarama çalışmasına katılmayı kabul eden kişilerden serum PSA düzeyleri 4 ng/ml ve üzerinde olanlara rektal muayene ve TRUS yapılmıştır. 1249 erkeğin katıldığı bu çalışmada 187 denekte (%15) PSA >4

ng/ml bulunmuş ve bunların 105'ine biyopsi yapılmıştır. Her iki çalışmaya bakıldığında çıkan ilk sonuçlar, tarama yapılan kişilerde serum PSA değeri gri alanda olanlar ve bunlarda saptanan kanser oranları arasındaki benzerlik ve ikinci olarak da PSA >10 ng/ml olduğunda kanser oranının artmasıdır. Ancak dikkati çeken bir başka nokta, belirtilen son grup hastada saptanan kanser oranları arasındaki farklılıktır (%66,7 ve %50). Bunun nedenlerinden biri çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı olabilir. Brawer'in çalışmasında hastaların %17,82'si 50-59 yaş grubunda iken, Catalona çalışmasında PSA >4.0 ng/ml olan hastalardan PSA ölçümünde yükseklik olduğu takdirde ileri değerlendirmeye alırken diğer çalışmada tek PSA yüksekliği ileri tetkik için yeterli görülmüştür. 1990'lı yılların başında yapılan bu çalışmalarda her iki yazar da yaşlı kişileri çalışmalarına dahil etmelerinin nedenlerini, PSA'nın yaşa göre farklılığını belirlemek ve sağlık konusunda toplumun tüm kesimine hizmet sunmak olarak açıklamıştır.

Brawer'in (81) çalışmasında, PSA> 10ng/ml olan hastaların hiçbirinde patolojik olarak organa sınırlı kanser saptanmamış olması, yayınlanmış olan diğer serilere zıtlık göstermektedir. Bu bulgu için açıklama getirmek çok güçtür, çünkü 10'un üzerindeki PSA değerlerinde saptanan tüm kanserlerin B evresinden ileri bir evrede olacağı varsayımı doğru kabul edildiği takdirde, tarama çalışmalarındaki ileri tetkiklerin sadece serum PSA değeri 4-9.9 ng/ml olan kişiler üzerinde odaklanması gerekir. Görüldüğü gibi yüksek PSA (>4.0 ng/ml) nedeniyle yapılan biyopsilerde serum PSA düzeyi arttıkça tanı konulan kanser oranı da doğal olarak artmaktadır, ancak düşük değerlerde de Gleason skoru ve tümör volümü yüksek kanser saptanması, beraberinde rektal muayene ve serum PSA seviyesi normal olduğu için TRUS yapılmayan hastalarda tanı konulmayan kanser sorusunu gündeme getirmiştir. Tüm olgulara tanı konmak isteniyorsa, o zaman belirtilen iki muayene yönteminin sonucuna bağlı olmaksızın herkese biyopsi yapmak gerekir. Böyle bir yaklaşımının maliyetinin çok yüksek olacağı kesindir, ayrıca TRUS'la saptanamayan kanserler olduğu bilinmektedir. Ancak değişik PSA değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün saptanması, tarama çalışmasına alınan tüm hastaların biyopsi sonuçlarının bilinmesiyle mümkün olabilir.

Günümüzde PSA >10ng/ml olan hastalarda PRİ sonucuna bakılmaksızın biyopsi istendiği düşünülürse, gri alanda PSA değeri olan hastalarda tarama, yani

kanserin varlığının kanıtlanması gerçektende TRUS rehberliğinde yapılan biyopsi ile olmaktadır.

Çalışmamızda PSA değerleri yüksek ($>4\text{ng/ml}$) ama PRI bulguları kanser açısından negatif olan hastalarda kanser bulma oranı % 7,9 bulundu. Serum PSA yüksekliğiyle beraber pozitif PRI bulgusu olması durumunda oran % 67,7'e yükselmektedir. Kanser tanısı koymada PSA yüksekliğiyle birlikte pozitif PRI olması daha değerli olduğunu göstermektedir.

Genel anlamda TRUS eşliğinde biyopsi oldukça güvenli ve yaygın olarak uygulanabilir bir yöntemdir. Bunun yanında hastaların %64-78'inde en az bir minör komplikasyon gözlemlendiği de bilinmektedir (82). TRUS biyopsi sonrasında bakteriyüri %20-53 ve bakteriyemi oranı da %16-73 arasında değişmektedir ve bunlar sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik olan infeksiyonlardan en sık Escherichia coli izole edilmektedir (83). TRUS eşliğinde biyopsinin en önemli komplikasyonu olan bakteriyel sepsis tüm profilaktik tedavilere rağmen nadir de olsa görülebilmektedir. Biyopsi sonrası anaerobik septisemiye bağlı en az 4 ölüm bildirilmiştir. TRUS biyopsi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyon ise kanamadır. Özellikle de hematüri (%59) en sık görülen kanama şeklidir. En az %50 vakada hematüri 7 gün kadar devam edebilir (83). Hemospermi %28, rektal kanama da %22 oranında bildirilmiştir. Rektal kanama miktarı özellikle alınan biyopsi sayısı ile ilişkilidir (83). Asetilsalisilikasik (ASA) alan hastalar ile almayanlar kanama açısından hemen hemen eşit olarak değerlendirilmiştir (84). Maan ve ark'da çalışmaları ile düşük doz aspirinin ilave komplikasyonlara sebep olmadığı görüşünü desteklemiştir (85).

Akay ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada biyopsi öncesi uygulanan betadinli lavman enfeksiyon profilaksisi için yeterli olduğu bulunmuştur (86). Komplike olmayan hastalarda işlemde önce uzun etkili florokinolon grubu bir antibiyotik, komplike olan hastalarda (protezi olan veya kalp kapak hastalığı olan) ek olarak 1 gr ampisilin +80 mg gentamisin kullanımı önerilmektedir (83). Güncel çalışma sonuçlarına göre en az 3-4 günlük kinolon antibiyotik profilaksisi kısa dönem (1-2 doz) daha etkili bulunmuştur. Siprofloksasin'in 4 gün boyunca 2x500 mg/gün dozda kullanımı ile infeksiyon riski $< \%0,3$ olarak bildirilmiştir (87). Enfeksiyon için risk faktörleri arasında kalıcı kateter, daha önceden geçirilmiş üriner sistem infeksiyonu öyküsü, Diabetes Mellitus, prostatit sayılmaktadır (88).

İşlem sırasında fazla ağrı olmadığı iddia edilse de hastaların %20-30 kadarı biyopsiden dolayı ciddi rahatsızlık duyduğunu bildirmekte (82) ve %20'si anestezi olmadan ikinci bir biyopsiyi reddetmektedirler (89). Birçok çalışmada lokal anestezinin ağrıyı ve hastanın duyduğu rahatsızlığı belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, işlemin hasta açısından daha konforlu olabilmesi için intravenöz sedasyon, prostatik sinir blokajı gibi yöntemlerde kullanılmış ve peri-prostatik lokal anestezi uygulamasının ağrıyı önlemede çok etkili olduğu vurgulanmıştır (86,90,91). Ancak Öbek ve ark. yapmış oldukları çalışmada, lokal anestezi uygulanmış olan grupta üriner sistem infeksiyonunun daha sık gözlemlendiğini ve bu grupta bakteriürinin de daha yüksek oranda gözlemlendiğini bildirmişlerdir (90). Bizde parmak eşliğinde biyopsi işleminde anestezi amacıyla intrarektal lidokain uyguladık. Fakat TRUS eşliğinde yaptığımız biyopsilerde intrarektal lidokaine göre daha iyi analjezi sağladığına inandığımız prostatik sinir blokajı kullanıyoruz.

Sonuç olarak prostat kanseri tanısı için önemli olan hastalığının organa sınırlıyken yakalanabilmesi ve bu evrede tedavi edilmesidir. Bu yüzden tedaviden fayda görecekt hastaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. PSA yüksekliği ve PRİ bulguları prostat biyopsisi için önemlidir. Prostat kanseri tanısı konup ameliyata gidecek hastaların prognozunun en iyi göstergesi Gleason skorlandırılmasıdır. Bu yüzden hasta morbiditesini attırmadan, en iyi örnekleme için yeterli doku almak önemlidir (Çoklu kadran biyopsileri). Bunun içinde en uygun yöntem TRUS eşliğinde prostat biyopsisidir.

SONUÇLAR : Prostat kanserinin klinik davranış spektrumunun çok farklı olmasından dolayı birçok tedavi seçeneği vardır. Tümörün erken tanısı için ;

1-Prostat kanseri tanısında altın standart biyopsidir.

2-50 yaşından sonra her yıl üroloji uzmanı tarafından prostatın parmakla muayenesi

3-T PSA ölçülmesi

4-Şüpheli durumlarda yaşa göre PSA yüksekliği, PRİ anormalliği ve USG'de prostatta anormallik saptandığında biyopsi yapılması

5-Biyopsinin TRUS eşliğinde yapılması

6-TRUS eşliğinde biyopsi yapılacaksa analjezi için prostatik sinir blokajının yapılması

ÖZET

Prostat kanseri 50 yaş üzerindeki erkeklerde ölümün önde gelen sebeplerinden biridir. Mortaliteyi azaltmak için erken tanı çok önemlidir. Erken tanı ise parmakla rektal inceleme, prostat spesifik antijen, transrektal ultrason ve biyopsinin doğru şekilde uygulanmasıyla elde edilebilir. Bu çalışma kliniğimizde yapılan 6 kadran parmak eşliğinde prostat biyopsileri ile transrektal ultrason eşliğinde yapılan 10 kadran prostat biyopsilerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı. Ocak 2002-Şubat 2006 tarihleri arasında digital ve TRUS eşliğinde yapılan 372 biyopsi dosyaları incelendi. 281 biyopsi parmak eşliğinde, 91 biyopsi TRUS eşliğinde yapılmıştı. 85 (% 22,8) biyopsi adenokanser, 287 (%77,2) biyopsi benign rapor edildi. Biyopsi uygulanan hastaların 93'ünde (% 25) yaşa göre PSA yüksekliği ve PRİ'de anormallik saptandı. Ortalama hasta yaşı $66,3 \pm 8,3$ (45-95), ortalama serum PSA düzeyi $23,6 \pm 27,7$ idi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar 70 yaşının üstündeki grupta kanser yakalama oranının % 32,4, 70 yaş altı gruba göre % 18,8 daha fazla olduğu görülmüştür. Patolojilerinde kanser olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında kanser olan grubun yaşının ort. $68,5 \pm 7,9$, olmayan gruptan ort. $65,6 \pm 8,3$ daha fazla olduğu saptanmıştır. Biyopsi sonucu malign bulunan hastaların PSA ortalaması $55,2 \pm 37,2$ olup benign gruptan $14,3 \pm 14,3$ anlamlı olarak yüksektir. Yaşa göre serum PSA yüksekliği olan ama PRİ bulguları kanser açısından negatif olan hastalarda kanser bulma oranı % 7,9 bulundu. Yaşa göre serum PSA yüksekliğiyle beraber pozitif PRİ bulgusu olması durumunda oran % 67,7'e yükselmektedir.

Anahtar Kelimeler : TRUS, Digital, Biyopsi, PSA, PRİ

KAYNAKLAR

- 1- Kozlowski, JM., Grayhack, JT.: Carcinoma of the prostate. Adult and Pediatric Urology. Gillenwater, JY., Grayhack, JT., Howards, SS., Duckett, JW., Second Edition, Vol 2; St. Louis, Mosby Year Book Inc.: 1277-1393, 1991
- 2- Mc Neal, JE. : Zonal Anatomy of the Prostate, 2 : 35, 1969
- 3- Mc Neal, JE. : Normal anatomy of the Prostate Gland : 1988
- 4- Lee, F., Torp – Petersen, ST.: Transrectal Ultrasound in the diagnosis and Stating of Prostatic Carcinoma. Radiology ; 170 : 609-615 , 1989
- 5- Lui, PD., Terris, MK., Mc Neal, JE., Stamey, TA.: Indications for Ultrasound Guided Transition Zone Biopsies in the Detection of Prostate Cancer. Int. J. Urol.; 4(6): 567-571, 1997
- 6- Narayan, P. : Neoplasm of the Prostate Gland. Smith's Urology, Tanagho, EA. Mc Aninch, JW. , 14. Edition, Connecticut-San Mateo, Lange, : 392-433 , 1995
- 7- Pienta, KJ. : Etiology, Epidemiology and Prevention of carcinoma of the Prostate. Campbell's Urology. Walsh, PC. , Retic., Vaughan Jr, ED., Wein, AJ., Seventh Edition Vol 3; 2489-2496 , 1998
- 8- Smith JR, Freije D, Carpten JD.: Major susceptibility locus for Prostate Cancer on Chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 1996; 274:1371
- 9- Carter BS, Bova GS. Beaty TH: Hereditary Prostate Cancer Epidemiologic and Clinical Features. J Urol 1993; 797-802
- 10- Bangma, CH. , Kranse, R., Blijenberg, BG.: The Value of Screening Tests in the Detection of Prostate Cancer : Part 1. Results of a Retrospective Evaluation of 1726 Men. Urology 46 : 773-778 , 1995

- 11- Pentyala SN, Lee J, Hsieh K : Prostate Cancer : A Comprehensive Review . Medical Oncology (2000) 85 – 105
- 12- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX : Cancer surveillance series : interpreting trends in prostate cancer: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence , mortality and survival rates . J Natl Cancer Inst 1999 , 1017
- 13- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA : Cancer Statistics 1998 , CA Cancer J Clin 1998 ; 48 192 and 329
- 14- Kirby RS, Brawer MK, Denis LJ: Epidemioloji and pathophysiology , Health Press Limited, Oxford 1998, 7
- 15- Demers RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY: Increasing incidence of prostate cancer . Arch Intern Med 1994; 154: 1211-1216
- 16- Brasso K, Friis S, Kjaer SK: Prostate cancer in denmark: A 50 year population- based study . Urology 1998; 51:590
- 17- Barry MJ: Prostate spesific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. N England J Med 2001; 344:18, 1373-1377
- 18- Greenlee RT ve ark.: Cancer Statistics. CA Cancer J CLIN 2001 ;51:15-36
- 19- Barry MJ, Fleming C, Caley CM ve ark.: Should medicare provide reimbursement for prostate spesific antigen testing for early detection of prostate cancer. Urology 1995; 2-13
- 20- Cooner WH, Masley BR, Rutherford CL Jr ve ark: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography , digital rectal examination and prostate spesific antigen. J Urol 1990 : 143; 1146-1154
- 21- Yuan JJJ, Caplan DE , Petros JA ve ark.: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate spesific antigen levels. J Urol 1992 : 147 ; 810-814

- 22- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG ve ark.: Serum Prostate Spesifik Antigen in a community based population of healthy men: Estabilishment of age spesifik referance ranges . JAMA 1994 ; 271: 368-371
- 23- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael B, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extend of non palpabl prostate cancer. JAMA 1994; 271 : 368-371
- 24- Sun L, Gancerzyk K, Paquette EL ve ark.: Introduction to department of Defence Center for Prostate Disease Research Multicenter National Prostate Cancer Database and analysis of changes in the PSA. Urol Oncol 2001; 6, 203
- 25- Dalton DL:Elevoted serum prostate spesifik entogen due to ocute bacteriol prostatits: Urology 1989:33,465
- 26- Carter HB,Partin AW: Diagnosis and staging of prostate cancer, 'Campbell Urology' 1997: 2519-2533
- 27- Özen H , Aygün C, Ergen A, Sözen S, Aki FT, Uygur MC. Combined use of prostate spesifik antigen derivatives decreases the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer. Am J Clin Oncol 2001 ; 24(6) : 610-613
- 28- Babaian J, Johnston DA, Naccarato W ve ark.: The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate spesifik antigen between 2,5 – 4,0 ng/ml: relation to biopsy strategy . J Urol 2001; 165 , 757-760
- 29- Kwiatkowski M, Recker F, Piironen T ve ark.: In prostatism patients the ratio of human glanduler kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia within the diagnostic 'gray zone' of total PSA 4 to 10 ng/ml. Urology 1998 ; 52:360
- 30- Recker F, Kwiatkowski M, Piironen ve ark.: The importance of human glanduler kallikrein and its correlation with different prostate spesifik

antigen serum forms in the detection of prostate carcinoma. Cancer 1998;83:2540-2547

- 31- Jung K, Elgeti U, Lein M ve ark.: Ratio of free or complexed prostate spesific antigen to total PSA : Which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer ? Clin Chem 2000 ; 46-55
- 32- Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K ve ark.: The significance of the free to complexed prostate spesific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with a PSA level of 4,1-10,0 ng/ml. BJU Int 2000 ;85 :708
- 33- Stamey TA, Yemeto C: Examination of the 3 molecular forms of serum prostate spesific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: Relationship ta transition zone volume. J Urol 2000b ;163 :119.
- 34- Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ ve ark.: Cost effective prostate cancer detection . Cancer 1994 ; 74 : 3146-3158
- 35- Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT ve ark. : Selection of optimal prostate spesifik antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristics. J Urol 1994a ; 152 : 2037-2042.
- 36- Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB ve ark.: Comparison of prostate spesific antigen concentration versus prostate spesifik antigen density , in the early detection of prostate cancer : Receiver operating characteristics curves . J Urol 1994b; 152 :2031-2036.
- 37- Benson MC, Whang IS, Olsson CA ve ark.: Use of prostate spesific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate spesific antigen. J Urol 1992 ; 147 : 817-821.
- 38- Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL ve ark. : the inability of prostate spesific antigen index to enhance the predictive value of prostate spesific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol 1993; 150: 369-373.

- 39- Lepor H, Wang B, Shapiro E: Relationship between prostatic epithelial volume and prostate specific antigen levels. Urology 1994 ; 44 :199-205
- 40- Kalish J, Cooner WH, Graham SD: Serum PSA adjusted for volume of transition zone is more accurate than PSA adjusted for total volume of the prostate. Urology 1994 ; 43 : 601-606.
- 41- Carter BH, Pearson JD , Morrell CH ve ark. : Longitudinal evaluation of in men with and without prostate disease: JAMA 1992b ; 267 :2215-2220
- 42- Christensson A, Bjork T, Nilsson O ve ark.: Serum PSA complexed to alpha 1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993 ; 150 : 100-105
- 43- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL ve ark. : Evaluation of percentage of free serum PSA to improve spesificity of prostate cancer screening. JAMA 1995; 274 :1214-1220.
- 44- Clements R: The Chanching role of Transrectal Ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. Clinical Radiology 1996 ;51 :671-676.
- 45- Aarnink RG, Beerlage HP, Dela Rosette, Debruyne FJM ve ark. : Transrektal Ultrasound of the Prostate: Innovations and Future Applications. J Urol 1998; 159 : 1568-1579.
- 46- Littrup PJ, Kane RA, Williams CR ve ark. : Determination of prostate volume with TRUS for cancer screening: Part 1: Comparison with PSA assay. Radiology 1991; 178 : 537-542.
- 47- Terris MK Vve Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. J Urol 1987 ; 145 :984.
- 48- Watanabe H : Transrectal sonography : A personal review and recent advances. Scand J Urol Nephrol 1991 ; 137 : 75-78.
- 49- Rifkin MD : Prostate imaging . Radiology 1987 ; 165 :200.

- 50- King WW , Wilkiemeyer RM , Boyce WH , Mc Kinney WM : Current status of prostatic sonography. JAMA 1973 ; 226 : 444-447.
- 51- Resnick MI , Willard JW , Boyce WHY : Recent progress in ultrasound of bladder and prostate. J Urol 1977 ; 4 : 444-446.
- 52- Rifkin MD , Friedland GW , Shortliffe L : Prostatic evaluation by transrectal ultrasonography : Detection of carcinoma. Radiology 1986 ; 158 : 85-90
- 53- Shinohara K , Scardino PT , Carter SC , Wheeler TM : Pathologic basis of the sonografic apperance of normal and malignant prostate. Urol Clin North Am 1989 ; 16 : 675-691.
- 54- Lee FR , Gray JM , Mcleary RD ve ark. : Prostatic evaluation by transrectal sonography : Criteria for diagnosis of early carcinoma. Radiology 1986 ; 158 : 91-95.
- 55- Carter HB , Hamper UM ve ark. : Evaluation of transrectal ultrasound in early detection of prostate cancer. J Urol 1989 ; 142 : 1008-1010.
- 56- Lange PH , Brawer MK : Prostatic acid phosphatase and PSA in the era of transrectal ultrasonography. Diagnostic ultrasound of prostate. Elsevier Science Publishing Co , 1989.
- 57- Hodge KK, Mc Neal SE, Stamey TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol 1989; 142 : 66-74.
- 58- Salo JO, Ranniko S, Makinen J, Lethonen T: Echogenic structure of prostatic cancer imaged on radical prostatectomy specimens. Prostate 1987 ; 10 : 1-9.
- 59- Johnson DE , Swanson DA , Eschenbach AC : Tumors of the Genitourinary Tract . Smith's Urology, Tanagho , Appleton&Lange 1988 , 330-434.
- 60- Terris MK , Mc Neal JE, Stamey TA: Invasion of the Seminal Vesicles by prostatic cancer : Detection with transrectal sonography. A.J.R. 1990 ; 155:811.

- 61- Clements R: The changing role of Transrectal Ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. Clinical Radiology 1996 ;51 :671-676.
- 62- Gustavsson O, Norming U, Nyman CR ve ark.: Complications following combined transrectal aspiration and core biopsy of the prostate. Scand J Urol Nephrol 1990; 24 : 249-251.
- 63- Rifkin MD: Biopsy Techniques . Ultrasound of the prostate. Lippincott-Raven Publishers, 1997 : 237-262.
- 64- Aus G , Hermansson CG ve ark.: Transrectal Ultrasound Examination of the Prostate : Complications and Acceptance by patients. Br J Urol 1993 ; 71: 457-459.
- 65- Fanin LA, Thrasher JB ve ark.: Valsalva Retinopathy associated with transrectal prostate biopsy. Br J Urol 1994 ; 74 : 391-392.
- 66- Soloway MS, Öbek C: Periprostatic lokal anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2000 163 : 172-173.
- 67- Feneley MR, Weeb JAW, Mc lean A, Kirby RS : Postoperative serial prostate specific antigen and transrectal ultrasound for staging incidental carcinoma of the prostate. Br J Urol 1995 ; 75 : 14-20
- 68- Griebing TL, Williams RD : Staging of incidentally detected prostate cancer: Role of repeat resection , PSA, Needle biopsy and Imaging. Urol Oncol 1996; 14 : 156-164.
- 69- Lowe BA: Management of stage T1a Prostate Cancer. Urol Oncol 1996; 14 :178-182.
- 70- Mansfield JT, Stephenson RA: Does Transurethral resection of the prostate compromise the radical treatment of prostate cancer. Urol Oncol 1996; 14 :174-177
- 71- Akdas A, Tarcan T, Türkeri L ve ark : The diagnostic accuracy of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, prostate specific antigen in prostate carcinoma. Br J Urol 76:54, 1995

- 72- Terris MK, Freiho FS, McNeal JE, Stemey TA, Efficacy of Transrectal ultrasound for identification of Clinically Undetected Protate Cancer. J Urol 146, 78, 1991
- 73- Rifkin MD, Alexender AA, Piserchick J ve ark: Palpable Masser in the Prostate: Superior Accuracy of US Guided Biopsy Compered with Accuracy of Digitally Guided Biopsy. Radiology : 179 (1) : 41-42,1991
- 74- Eskew LA, Bare RC, McCullough DL: Systematic 5 Region Prostate Biopsy is superior to sextant Method for Diagnosing Carsinoma of the Prostate J Urol 157: 199-203, 197
- 75- Fowler JE, Bigler SA, Miles D, Yalkut DA. Predictors of first Repeat Biopsy Cancer Detection with Suspected Local Stage Prostate Cancer. J Urol 163: 813-818, 2000
- 76- Presti JC, Chang J, Bhorgova V ve ark. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include eight rather than six biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol 163: 163, 2000
- 77- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS ve ark. Prostate Cancer Detection in a Clinical Urological Practice by Ultrasonography, Digital Rectal Examination Prostate Spesific Antigen J urol 143, 1146, 1990
- 78- Ellis WJ, Chetner M, Preston S, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carsinoma: The yield of serum PSA, DRE and TRUS J. Urol 1994 152: 1520-1525
- 79- Finne P, Auvenen A, Arac J ve ark : Estimation of prostate cancer risk on the basis of total and free PSA, Prostate Volume and DRE. Eur Urol 41:619, 2002
- 80- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL ve ark : Measurement of PSA in serum as a screening test for prostate cancer. New Eng J Med 324: 1156, 1991

- 81- Brawer MK, Chetner MP, Beatie J ve ark : Screening for prostatic carcinoma with PSA. J Urol 147: 841, 1992
- 82- Rodriquez LV, Terris MK : Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. J Urol 160: 2115-2120 , 1998
- 83- Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK : Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy J Urol 164: 76-80, 2000
- 84- Herget EJ, Soliken JC, Donnelly BJ ve ark : Transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate : relation between aspirin use and bleeding complications. Can Assoc Radiol J, 50: 173-176, 1999
- 85- Maan Z, Cutting CW, Patel U ve ark : BJU 91 : 798-800 , 2003
- 86- Akay AF, Akay H, Aflay U, Sahin H, Bircan K : Prevention of pain and infective complications after transrectal prostate biopsy : A prospective study. Int Urol and Nephr (2006) 38 : 45-48
- 87- Silber PR, Rommel FM, Agosto VE ve ark : Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. J Urol 157(6): 2199-2200, 1997
- 88- Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S ve ark : Infection after transrectal core biopsies of the prostate risk factors and antibiotic prophylaxis. BJU , 77(6) : 851–855, 1996
- 89- Ironi J, Fournier F, Bon D ve ark. : Patient tolerance of transrectal ultrasound. Guided biopsy of prostate. BJU, 79(4) : 608-610, 1997
- 90- Öbek C, Önal B, Özkan B ve ark : Is periprostatic lokal anesthesia for transrectal ultrason guided prostate biopsy associated increased infectious or hemorrhagic complications ? A prospective randomized trial. J Urol, 168: 558-561,2002
- 91- Van Knobloch R, Weger J, Verge Z ve ark.: Bilateral fine-needle administered lokal anesthetic nerve block pain control during TRUS-

guided multicore prostate biopsys a prospective randomised trial. Eur Urol, 41(5): 508-514, 2002