

PROSTAT KANSERİNİN TANISINDA PSA, TRUS VE TRUS EŞLİĞİNDE PROSTAT BİOPSİSİNİN KLİNİK UYGULAMADAKİ YERİ

THE ROLE OF PSA, TRUS AND TRUS-GUIDED PROSTATE BIOPSIES IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATIC CARCINOMA

GÜNEY S.*, MÜSLÜMANOĞLU A.*, ATALAY C.*, KARAMAN M. İ.*,
DALKILIÇ A.*, ERGENEKON E.*, KADIOĞLU A.**

ÖZET

50 yaş ve üzeri erkeklerde PSA tayini, rektal muayene ve TRUS eşliğinde prostat biopsisi yardımı ile prostat kanserinin erken tanısını yapmak, kullanılan bu yöntemlerin malign lezyonların ayrılmasındaki duyarlılıklarını tartışmak amacı ile polikliniğimize prostatizm semptomları ile başvuran hastalardan 120'si çalışmamıza dahil edildi. Hastaların PSA tayinleri ve rektal muayeneleri yapılarak TRUS eşliğinde prostat biopsileri alındı. Serum PSA değeri 4.0 ng/ml'nin altındaki hastalarda % 8.3, 4-10 ng/ml arasındakilerde % 29.4 ve 10 ng/ml'nin üzerindekiyle ise % 57.5 oranında olmak üzere toplam 45 hastada prostat kanseri bulundu. Çalışmamızda rektal muayene sensitivitesinin % 73, spesifitesinin % 64, doğru tanı oranının % 67,5 ve (+) prediktif değerinin de % 55 olduğu, buna karşılık TRUS kullanımında sensitivitenin % 73, spesifitenin % 71, doğru tanı oranının % 72 ve (+) prediktif değerinin de % 60 olduğu görüldü.

ABSTRACT

We conducted a prospective clinical study on patients of 50 years old or older who presented to our outpatient with lower urinary tract symptoms. The aim of our study was to compare sensitivity, specificity, positive predictive value and accuracy of serum PSA level, digital rectal examination (DRE) and TRUS-guided prostate biopsies in detection of prostate cancer. 120 patients included were divided into three groups of which PSA levels being less than 4 ng/ml, 4-10 ng/ml and higher than 10 ng/ml. Prostate cancer was detected in a rate of 8.3 %, 29.4 % and 57.5 % in those groups respectively, accuracy and positive predictive value of DRE was found 73 %, 64 %, 67.5 % and 55 % respectively whereas the same values were 73 %, 71 %, 72 % and 60 % for TRUS respectively.

ANAHTAR KELİMELELER: Prostat kanseri, PSA,
Transrektal ultrason.,

KEY WORDS: Prostate cancer, PSA, Biopsi,
Biopsy, Transrectal ultrasound.

Dergiye geliş tarihi: 12.01.1998

Yayına kabul tarihi: 10.11.1998

* Şişli Etfal Hastanesi 1. Üroloji Kliniği / İstanbul, ** Alka Radyolojik Tanı Merkezi / İstanbul

GİRİŞ

Prostat kanseri günümüz erkeklerinin en sık rastlanılan visceral kanseri olup, kansere bağlı ölümlerin de ikinci sıklıktaki nedenidir.¹ Bu kadar önemli olmasına karşın hastalık ilk tanı anında çoğu kez gland dışına çıkmış olarak bulunur.¹⁻² Böylesi hastalarda prognoz kötü, tedavi ise palyatifdir.^{1,3,4,5} Gerek şimdi gerekse de yakın gelecek için ileri evre prostat kanserli hastaların prognozunu düzeltecek küratif bir tedavi programı söz konusu olmadığından hastaların prognozu sadece erken tanı metodlarının gelişmesine bağlı görülmektedir.

Bu çalışmada, serum PSA tayini, parmakla rektal muayene ve TRUS ayrı ayrı birer tanı aracı olarak değerlendirildiler. PSA değeri 4.0 ng/ml veya üzerinde olan ve/veya PRM'si şüpheli tüm hastalara TRUS bulgusu ne olursa olsun 8 kadran prostat iğne biopsisi yapıldı. Her üç metodun malign lezyonların ayırıcı tanısındaki duyarlılıkları incelendi.

MATERYAL VE METOD

Nisan 94 - Haziran 96 tarihleri arasında Ş.E.H. 1. üroloji kliniğine Prostatizmin yakınmaları ile başvuran hastalardan 120'si prospektif bir çalışma için seçildiler. Prostatik enfeksiyon cerrahi girişim, üriner sistem enstrümantasyon anamnezi verenler ile prostat kanseri tanısı konulanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş ortalaması 66.1 (51-82) idi. Hastalardan serum PSA tayini için 3 cc kuru tüpe kan alındı. PSA değeri, Tandem-R (hybrictech) yöntemi ile saptandı. Çalışmaya katılanların tümüne aynı doktor tarafından (Dr. S.G.) rektal muayene yapıldı. Serum PSA değeri 4.0 ng/ml ya da üzerinde olan veya PSA değeri normal olmakla beraber rektal muayenesi kanser bakımından şüpheli olanlardan TRUS eşliğinde prostat iğne biopsileri alındı. TRUS için real time renkli doppler US cihazı (Toshiba SSA-270 A) ile 7.5 Mhz'lik biplan intrarektal probe kullanıldı. Hastalar sol lateral dekubitus pozisyonda transrektal yöntemle transvers ve sagittal planlarda incelendi. Biopsiler transvers planda bioptygun cihazı kullanılarak alındı. Mc. Neal'in anatomik sınıflama-

sına uygun olarak sağ periferik zon apex, middle, bazis, sol preferik zon apex, middle, bazis, sağ tranzisyonel zon ve sol tranzisyonel zon olmak üzere 8 kadrandan biopsiler alındı. Şüpheli lezyon varlığında ayrıca lezyondan da örnekler alındı. Sonuçlar Gleason skoruna uygun olarak aynı patalog tarafından değerlendirildi. 50 hastaya perineal, 70 hastaya ise transrektal yolla ulaşıldı. Perineal biopsi yapılanlara profilaksi yapılmaz iken transrektal yöntem kullanılanlara işlemden 24 saat önce başlayıp işlem sonrası 48 saat boyunca devam etmek üzere Ofloxacin (2x200 mg/gün) verildi. Bu hastalarda işlemden 8 saat önce 2 adet Libalax lavman ile barsak temizliği yapıldı.

Sonuçlar ki-kare testi, oran testi, tek yönlü varyans analizi ve student t testleri kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Hastalar PSA değerlerine göre üç gruba ayrıldı. Serum PSA değeri 0-4 ng/ml arasında (ortalama PSA değeri 2.7 ng/ml) olan 12 hastanın 1'inde (% 8.3), 4-10 ng/ml arasında (ortalama PSA değeri 6.2 ng/ml) olan 68 hastanın 20'sinde (% 29.4) ve 10 ng/ml'nin üzerindeki (ortalama PSA değeri 21 ng/ml) 40 hastanın da 23'ünde (% 57) prostat kanseri saptandı. Bahsedilen grupların patoloji sonuçları ki-kare testi ile değerlendirildiğinde serum PSA değeri arttıkça kanser oranının da arttığı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu görüldü (Tablo 1). BPH ve prostat kanseri olan hastaların serum PSA değerleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında PSA değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. PSA gruplarına göre TRUS'ta ölçülen

Tablo 1. PSA Gruplarına Göre BPH ve Prostat Kanseri Dağılımı

PSA	Ort.	BPH (%)	Prostat Kanseri (%)	Toplam		
0-4 ng/ml	(3.2)	11	% 91.7	1	% 8.3	12
4-10 ng/ml	(5.7)	48	% 70.6	20	% 29.4	68
10<ng/ml	(22)	17	% 42.5	23	% 57.5	40
		76		44		120
K2=13.15		p<0.01				
Serum PSA değeri arttıkça kanser oranının da arttığı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunduğu görüldü.						

prostat völümleri karşılaştırıldığında volüm ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. PSA Gruplarına Göre Volüm Ortalamalarının Dağılımı.

PSA	Hasta Sayısı	Volüm Ortalama	S.D.
0-4 ng/ml	13	37.2308	19.2966
4-10 ng/ml	68	53.6324	27.6605
10 ng/ml<	39	61.5385	46.3413
F=2.49		P=0.086	
Tablo 2'de tek yönlü varyans analizi kullanıldı.			

Rektal muayenenin duyarlılığını tespit etmek için rektal muayenede kanser şüphesi olan ile rektal muayenesi normal olmasına karşın serum PSA değerleri yüksek olan hastalardan elde edilen materyalin patoloji sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 3). Rektal muayenesi şüpheli olan 60 hastanın 38'inde (% 63), prostat kanseri saptanırken rektal muayenesi normal bulunan 60 hastanın 12'sinde (% 20) prostat kanseri bulundu. Bunlara dayanarak çalışmamız için rektal muayenenin sensitivitesi % 73, spesifitesi % 64, doğru tanı oranı % 67.5 ve (+) prediktif değeri de % 55 olarak saptanmıştır.

Tablo 3. Rektal Muayenenin Patoloji Sonuçlarına Göre Dağılımı

	Prostat kanseri	BPH
DRE'de kanser şüphesi	38	22
DRE normal	12	48
Sensitivitesi: % 73	Spesifitesi: % 64	
Doğru tanı oranı: % 67.5	(+)prediktif değeri: % 55	

TRUS'ta kanser şüphesi olan grup ile TRUS bulguları normal ancak serum PSA değerleri yüksek hasta grubu patoloji sonuçlarına göre değerlendirildi (Tablo 4) . TRUS sonucu şüpheli olan 55 hastanın 33'ünde (% 60) TRUS sonucu normal bulunan 65 hastanın 12'sinde (% 18) kan-

Tablo 4. Rektal Muayene Sonuçlarının PSA Gruplarına Göre Dağılımı

PSA	DRE'de kanser şüphesi	DRE normal
0-4 ng/ml	12	0
4-10 ng/ml	28	40
10<ng/ml	20	20
Toplam	60	60

ser saptandı. Bu veriler ışığında çalışmamız için TRUS'u spesifitesi % 71, sensitivitesi % 73, doğru tanı oranı % 72 ve (+) prediktif değeri de % 60 olarak saptanmıştır. Perineal ve transrektal biopsi alınan hastalar incelendiğinde transperineal grupta doğru tanı oranı % 66, transrektal grupta ise % 75.7'dir. Her iki grup oran testi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Perineal yolla biopsi alınan hastalardan birinde mesane yaralanması görüldü. Ayrıca % 16 oranında hematüri % 0.08 oranında enfeksiyon % 3 oranında hemosperi görülürken transrektal yolla biopsi alınan hastalarda hematüriye % 14, ateşe % 1 ve hemospermiye de % 2.8 oranında rastlandı.

TARTIŞMA

Yaptığımız prospektif klinik çalışmamızın amacı 50 yaş ve üzeri erkeklerde serum PSA tayini, rektal muayene, TRUS ve TRUS eşliğinde prostat biopsisi yolu ile hastalığın erken tanısını yapmak ve söz konusu yöntemlerin erken tanıdaki duyarlılıklarını saptayabilmektir. Yüksek prevalansına karşın daha düşük olan insidansı nedeni ile direkt prostat kanserine bağlı ölümler beklenenden azdır. Yine de yaşa uyarlanmış hali ile prostat kanserine bağlı ölümler son altmış yılda tanı ve tedavide kaydedilen gelişmelere karşın iki kat artış kaydetmiştir.⁶ Bunun nedeni çoğu kez ilk tanı anında hastalığın ileri evrede yakalanması olduğundan yapılan çalışmalar daha çok erken tanı programlarının geliştirilmesine yöneliktir. Bu programlarda sadece rektal muayene ile prostat kanser tanı oranı % 1.77,⁸ TRUS eklenmesi durumunda ise % 2.6-13.6^{7,9,10} dir. Cooner bunlara PSA ekleyerek % 25'e varan oranlar elde etmiştir.

Etik nedenlerle gerek PSA değeri gerekse de rektal muayenesi şüpheli olmayan hiçbir hastadan biopsi alınmadı. Bu nedenle yalancı negatif sonuçları bilmiyoruz. Ancak Vallancien ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada¹¹ her iki bulgusu normal olan 34 hastadan hiçbirinde kanser bulunmadı. Benzer şekilde Colberg ve ark.nın aynı özellikteki kendi çalışma grubunda % 2 oranında prostat kanseri saptandı. Buna karşın Hammerer

ve arkadaşları PSA'sı normal ancak rektal muayenesi şüpheli hastalarda % 13 oranında prostat kanseri saptadılar.¹³ Bizim çalışmamızda ise aynı oran % 8,3'tür. Bu bilgiler ışığında PSA değeri ve rektal muayenesi normal olan hastalarda düşük kanser yüzdesi nedeni ile biopsi yapılması buna karşın PSA değeri ne olursa olsun rektal muayenesi şüpheli hastalarda TRUS eşliğinde prostat biopsisi yapılması gerektiği kanısındayız.

Günümüzde bilinen klasik tanı yöntemleri ile transizyonel zondan kaynaklanan kanserler net olarak ortaya çıkarılmamaktadır. TRUS eşliğinde yapılan 6 kadran sistemik biopsilerle bugün bir çok periferik zon kanseri tanımlanmaktadır. Ancak bu biopsiler transizyonel zon kaynaklı kanserlerin tanısında yetersiz kalmaktadır. Bunun sonucu olarak TRUS eşliğinde transizyonel zonlardan alınan ek biopsilerle biopsi sayısı 8'e çıkarılmıştır. Böylece bizim çalışmamızda da olduğu gibi transizyonel zon kaynaklı tümörlerin tanısını koymak mümkün olabilmektedir.

PSA değeri 4-10 ng/ml arasındaki grupta % 29,4 oranında prostat kanseri saptandı. Bu değer bir önceki grupta % 8,3 olduğu düşünülmektedir. PSA'nın artışı ile beraber kanser pozitifliğinin de arttığı görülür. PSA değeri 4-10 ng/ml arasındaki grupta rektal muayenesinde kanser şüphesi olan 28 hasta vardır (Tablo 5). Literatürde birçok çalışmada bu grupta rektal muayenesi normal hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda % 29,43 olan oranın, PSA'sı 4-10 ng/ml arasında ancak rektal muayenesi normal ve/veya şüpheli olguları da içerdiğinin göz önünde tutulması gereklidir. Hastalığın erken tanısına yönelik programlarda en çok tartışılan konulardan biri rektal muayenesi normal olup PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalara yaklaşımdır. Çünkü bu sınırlar arasında bulunan PSA değerleri benign prostat hiperplazisi kaynaklı da olabilirler.

Bu gruptaki hastalarda Lookner ve ark. PSA dansitesinin erken tanıda PSA'dan daha yararlı olduğunu ileri sürmüş, ancak evrelemede tek başına PSA'ya üstün olmadığını belirtmiştir. PSA dansitesiyle amaçlanan rektal muayenesi normal olan ve PSA değeri 4-10 ng/ml arasında bulunan erkeklerde BPH'nın prostat kanserinden ayırt edilebilmesidir. Ancak PSA dansitesi bu gruptaki organa sınırlı kanserlerin tümünü tanımlayamamaktadır. PSA dansitesi 0.15'in altında olan hastalardan biopsi alınmaması yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. PSA dansitesinin bir dezavantajı da stroma epitelinin yaşla azalması ve PSA dansitesinin yaşla değişmesidir. TRUS ile prostat belirlenmesinde hata olasılığı vardır. Prostat şeklindeki farklılıklar nedeni ile kullanılan formüller hacim hesaplamada sınırlı kalmaktadır. PSA dansitesinin prostat kanserinin erken tanı ve evrelemedeki rolünün ortaya konması için ek çalışmalara gerek vardır.

Catalona ve arkadaşları¹⁴ bu hastalarda % 21 kanser pozitifliği buldukları için rektal muayenesi ne olursa olsun prostat biopsisi yapılması gerektiğini söylemektedirler. Kaldı ki PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında olan ve rektal muayeneleri normal bulunan hastalarda prognoz (% 85 organa sınırlı) rektal muayeneleri şüpheli olan gruba (% 70 organa sınırlı) oranla daha iyidir. Gerek bu bilgilerin varlığı gerekse de çalışmamızda % 29,4 gibi yüksek bir kanser oranı bulunmamız nedeni ile serum PSA değerleri bahsedilen sınırlar içindeki hastalara rutin biopsi yapılması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamızda PSA değeri 10 ng/ml ve üzerindeki hastalarda prostat kanser oranı % 57,5 olarak bulunmuştur. Böylesine yüksek bir oran bize bu grup hastalarda diğer tanı yöntemlerinden bağımsız olarak rutin biopsi yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Hastalığın erken tanısında rektal muayene ve TRUS'un kullanımına ait çok sayıda araştırma vardır. Amerikan Kanser Derneği TRUS'un tanıdaki spesifitesini % 77, rektal muayenenin ise % 57,9 olarak bulunmuştur.¹⁵ Nesbitt ve arkadaşları da¹⁶ TRUS'un tanısal duyarlılığının rektal muayeneden iki kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Babaiyan ve arkadaşlarında olduğu gibi her iki yöntemin tanıda eşit duyarlılıkta oldu-

Tablo 5. TRUS Sonuçlarının Patoloji Sonuçlarına Göre Dağılımı.

	Prostat kanseri	BPH	Toplam
TRUS'ta kanser şüphesi	33	22	55
TRUS normal (PSA 4 ng/ml<)	12	53	65
TRUS'un sensitivitesi: % 73 Spesifitesini: % 71	Doğru tanı oranı: % 72 (+) prediktif değeri: % 60		

ğunu savunan¹⁷ çalışmalarda vardır. Araştırmamızda TRUS'un tanıdaki spesifitesi % 71, sensitivitesi % 73 bulunurken rektal muayene için spesifite % 64, sensitivite ise % 73'tür.

1992 yılında Amerikan Kanser Derneği ve Amerikan Üroloji Derneğinin de kabul ettiği gibi öncelikle hastaların PSA tayini ve rektal muayenesinin yapılması ikisinden birini şüpheli olması durumunda TRUS klavuzluğunda biopsi alınması uygun olacaktır. Buradan hareketle yılda bir kez PSA tayini ve rektal muayene yapılarak çok daha fazla sayıda prostat kanseri vakasının yakalanması, bu sayede Catalonia¹⁸ ve arkadaşlarının da belirttiği gibi hastalığa olabildiğince organa sınırlı evrede tanı konulabilmesi mümkün olacaktır.

REFERENCES:

- 1- **Cancer Facts and Figures - 1992.** Atlanta: American Cancer Society, 1992.
- 2- **Boring, C. C., Squares, T.S. and Tong, T.:** Cancer statistics, 1993. CA, 43: 7, 1993.
- 3- **Catalona, W. J. and Bigg, S.W.:** Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. J. Urol., 143: 538, 1990.
- 4- **Catalona, W. J., Smith, D.S., Ratliff, T.L., Dodds, K.M., Andriole, G.E** test for prostate cancer. New England J. Med., 324: 1156, 1991.
- 5- **Crawford, E.D., Eisenberger, M.A., McLeod, D.G., Spaulding, J.T., Goodman, P.J.:** A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostate carcinoma. New Engl. J. Med., 321: 419, 1989.
- 6- **Cooner, W. H.:** Prostate-specific antigen coordinated with digital rectal examination and transrectal ultrasonography in the detection of prostate cancer., World. J. Urol., 11: 214- 217, 1993.
- 7- **Lee, F., Littrup, P.J., Torp-Pedersen, S.T., Mettlin, C., McHugh, T.A., McLeary, R.D.:** Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. Radiology, 168: 389, 1988.
- 8- **Scardino, P.T.:** Early detection of prostate cancer. Urol. Clin. N. Amer., 16: 635, 1989.
- 9- **Cooner, W. H., Mosley, B.R., Rutherford, C.L.,**

- Beard, J. H., Pond, H.S., Kidd, D.D.:** Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J. Urol., 143: 1146, 1990.
- 10- **Lee, F., Torp-Pedersen, S., Littrup, P.J., McLeary, R.D., McHugh, Borlaza, G.S.:** Hypochoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination and prostate-specific antigen. Radiology, 170: 29, 1989.
- 11- **Vallencien, G., Prapotnitch, D., Veillon, B., Andre-Bougran, J.:** Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination, J. Urol., 146: 1308, 1991.
- 12- **Colberg, J. W., Smith, D.S. and Catalonia:** Prevalence and pathological extent of 2,9 to 4.0 ng/ml. J. Urol., 149: 507, 1993.
- 13- **Hammerer P. and Huland. H.:** Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J. Urol.
- 14- **Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmann, F.R., Hudson, M.A., Scardino P.T., Southwick, P.C.:** Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. J. Urol., 151: 1283, 1994.
- 15- **Mettlin, C., Lee, F., Drago, J.,** Murphy, G.P. and InvestÁgators of the American Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer., 67: 2949-2958, 1991.
- 16- **Nesbitt, J.A., Drago, J.R., Badalement, R.A.:** Transrectal ultrasonography: Early experience with use as prostate cancer detection tool. Urology., 34: 120-122, 1989.
- 17- **Babaian, R.J., Eschenbach, A.C., Miyashita, H.:** Early detection program for prostate cancer: Results and identification of high risk patient population. Urology. 37: 193-197, 1991.
- 18- **Catalona, W.J., Smith, D.S., Ratliff, T.L and Basler, J. W:** Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. J.A.M.A 270: 948, 1993.