Ege Tıp Dergisi / *Ege Journal of Medicine* 2016;55(3):105-108

Prostat biyopsisi yapılan hastalardaki histopatolojik bulgular: Tek merkez sonuçları

Histopathological findings of the patients who underwent prostate biopsy: One single center results

Hakan Türk[1] Sıtkı Ün[2] Mustafa Karabıçak[1] Batuhan Ergani[1] Gökhan Koç[1] Yusuf Özlem İlbey[1] Ferruh Zorlu[1]

[1]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[2]Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Prostat kanseri (PKa), Avrupa'da yaşlı erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Tanı prostat spesifik antijen (PSA), rektal muayene ve biyopsi ile konulmaktadır. Bu çalışmada; prostat biyopsisi yapılan hastalardaki histopatolojik sonuçlar ile PSA, anormal rektal muayene bulgusu ve yaş arasındaki ilişki değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2010 ile Aralık 2014 arasında PSA 2.5 ng/mL değerinden yüksek veya anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle prostat biyopsisi yapılan 1181 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 1181 hastaya transrektal prostat biyopsisi yapıldı. Ortalama yaş 63.9 (37-90), ortalama PSA değeri 13.4 (1.63-371) ng/mL idi. Üç yüz doksan yedi hastada PKa tespit edildi. PKa tespit edilen grupta ortalama yaş (p=0.001), ortalama PSA ve anormal rektal muayene bulgusu (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: PKa ile PSA değerleri ve diğer bulgular, *free/total* PSA dışında, mevcut literatür ile uyumlu saptanmıştır. PKa saptama yaşı, literatüre kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Prostat, PSA, prostat kanseri, biyopsi.

Abstract

Aim: *Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in elderly males in Europe. PCa is diagnosed by prostate specific antigen (PSA), digital rectal examination and prostate biopsy. In this study, it is aimed to evaluate the relationship between PSA level, anormal digital rectal examination findings, age and the histopathological findings of the prostate biopsies.*

Materials and Methods: *The medical records of 1181 patients who underwent transrectal prostate biopsy, between June 2010 and December 2014, due to suspicion of PCa with the PSA levels higher 2.5 ng/mL or anormal digital rectal examination findings were retrospectively reviewed.*

Results: *Transrectal prostate biopsy was performed to 1181 patients. The median age was 63.9 (37-90), the median PSA level was 13.4 (1.63-371) ng/mL. PCa was detected in 397 (33.6%) of 1181 patients. The mean age (p=0.001), mean PSA and anormal digital rectal examination findings (p=0.001) were significantly higher in the PCa group.*

Conclusion: *The mean PSA level and other findings, except free/total PSA, were similar with the current literature. The mean age of PCa detected in patients was lower than the literature.*

Keywords: *Prostate, PSA, prostate cancer, biopsy.*

Giriş

Prostat kanseri (PKa) gelişmiş ülkelerde erkeklerde en sık teşhis edilen kanserdir (1). Tanı almış PKa sayısı, beklenen yaşam süresi uzadıkça artmaya devam edecektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada bir erkeğin hayat boyu klinik PKa'ya yakalanma oranı %16 iken, bu hastalıktan ölüm oranı %3 olarak bulunmuştur (1).

Yazışma Adresi: Hakan Türk
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Geliş Tarihi: 27.02.2015 Kabul Tarihi: 11.03.2015

Türkiye'de yapılan en son kanser insidansı çalışması 2014 yılında yapılmıştır. Buna göre PKa insidansı ülkemizde yüz binde 35'dir. Son araştırmalara göre PKa'nın erkeklerde en fazla görülen ürogenital kanser olduğu sonucuna varılmıştır (2). PKa histopatolojik tanısı, parmakla rektal muayenede (PRM) anormal bir bulgu veya prostat spesifik antijen (PSA) seviyesinde yükselme sonucu, transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda yapılan biyopsi ile konulabilmektedir (3). Bu çalışmada, prostat biyopsisi yapılan hastalarımızın

histopatolojik sonuçlarının PSA, PRM ve yaş arasındaki ilişki geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2010 ile Aralık 2014 tarihleri arasında kliniğimizde TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi uygulanan hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. PRM'de anormal bulgu saptanan hastalar ve PRM bulguları normal olsa bile serum *total* PSA değeri 2.5 ng/mL üzerinde saptanan hastalara prostat biyopsisi yapıldı. Biyopsi işlemi öncesi tüm hastalardan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alındı. Biyopsi işlemi, *Medison Sonoace X4* (Korea) marka ultrason cihazı kullanılarak, sol yan diz-dirsek pozisyonunda yapıldı. Biyopsiler 25 cm uzunluğunda 18G biyopsi iğneleriyle alındı. Alınan parçalar önceden hazırlanmış, içerisine %10 formalin konulmuş ve ayrı ayrı numaralandırılmış şişelere konularak patolojiye gönderildi. Ağrı kontrolü periprostatik sinir blokajı ile sağlandı. Her hastadan 6 sağ ve 6 sol taraf olmak üzere periferik zondan en az 12 odak prostat biyopsisi alındı. Şüpheli alanlardan ayrıca örnekleme yapıldı. En fazla 16 odak biyopsi işlemi yapıldı. İşlem günü biopsiden 2 saat önce ve 12 saat sonra 500 mg *ciprofloksasin* oral olarak verildi. Prostat boyutları elipsoid formül kullanılarak hesaplandı. Dutasterid kullanımı ve prostata yönelik cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, toplam ve serbest PSA (tPSA ve fPSA) değerleri, histopatolojik sonuçları, PKa saptama oranları, prostat hacimleri, PRM bulguları ve kanser saptanan hastalarda D'amico risk sınıflamasına göre Gleason skorları (4) arasındaki ilişki değerlendirildi. İstatistiksel yöntemde *Statistical Package for Social Sciences 20.0, SPSS Inc, Chicago, USA* programı kullanıldı. İki değişkenli analizde ortalama verilerin karşılaştırılmasında *Paried Samples t test*, oransal verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Çok değişkenli karşılaştırmalarda ise *Anova* analizi kullanıldı.

Bulgular

Toplam 1181 hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 63.9 (37-90), ortalama PSA değeri 13.4 (1,63-371) ng/mL, ortalama fPSA değeri 1.4 (0.1-8.4) ng/mL saptandı. Hastaların 397'sinde (%33.6) PKa, 55'inde (%4.6) küçük atipik asiner proliferasyon (ASAP), 66'sında (%5.5) yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) saptandı. PKa saptanmayan ve saptanan hastalar kıyaslandığında, PKa saptanmayan hastalarda ortalama yaş 62.3 (37-82) yıl iken PKa grubunda ortalama yaş 67.1 (43-90) yıl olarak bulundu. PKa hastalarında yaş istatistiksel olarak belirgin yüksekti. (p=0.001) (Tablo-1). Her iki grup arasında ortalama PSA ve fPSA kıyaslandığında yine PKa grubunda total PSA belirgin daha yüksek ve istatistiksel anlamlı (p=0.001), ancak f/t PSA'nın daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı olmadığı gözlendi (p=0.311) (Tablo-1). PKa tespit edilen hastaların %34.1'inde anomal PRM, PKa tespit edilmeyen hastaların ise %9'unda anormal PRM görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001).

Tablo-1. PKa Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Özellikleri.

	PKa (+)	PKa (-)	p Değeri
Yaş (ort)	67.1	62.3	0.001
PSA (ort)	20.2	10.0	0.001
f/tPSA	1.6	1.3	0.311
Prostat Hacmi (ort)	39.5	45.0	0.001
Anormal PRM (+)(%)	34.1	9.0	0.001

PKa: Prostat kanseri, PSA: Prostat spesifik antijen, f/tPSA: *free/total* Prostat spesifik antijen, PRM: Parmakla rektal muayene.

PKa saptanan hastalarda, Gleason skoru değerlendirildiğinde yaş ve PSA yükseldikçe Gleason skorunun da yükseldiği tespit edildi ve istatistiksel anlamlı saptandı (Yaş için p=0.002, PSA için p=0.012) (Tablo-2). Ancak f/t PSA değeri ile Gleason skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.103) (Tablo-3). PSA aralıklarını ile kanser saptama ve Gleason skoru ilişkisi Tablo-3'de özetlenmiştir. Prostat hacmi ile PKa tespit edilmesi arasındaki ilişki Prostat hacimleri biyopsi sonucu benign olan hastalarda 45 (10-109) cm^3 saptanırken adenokanser olan hastaların ortalaması 39.5 (19-97) cm^3 idi.

Tablo-2. Değerlendirilen Parametrelerin Gleason Skoruyla İlişkisi.

	Gleason Skoru			p Değeri
	6	**7**	**>7**	
n (%)	224 (%56.4)	111 (%28)	62 (%15.6)	0.001
Yaş (ort)	67.1	68.5	70.8	0.002
PSA (ort)	20.2	22.9	30	0.012
f/t PSA (ort)	0.16	0.16	0.17	0.103
Anormal PRM (+) n (%)	17.0	45.9	74.2	0.001
Prostat Volümü (ort)	39.5	39.6	41.7	0.596

PSA: Prostat spesifik antijen, f/tPSA: *free/total* Prostat spesifik antijen, PRM: Parmakla rektal muayene

Tartışma

Dünya nüfusunun giderek yaşlanması ve PKa'nın özellikle ileri yaşlarda görülmesi nedeniyle önümüzdeki yıllarda insidansının giderek artması beklenmektedir (3,5).

Tablo-3. PSA Aralıklarına Göre Prostat Kanseri Oranı.

	PSA Aralığı					p Değeri
	0-2.5	**2.5-4**	**4-10**	**10-20**	**>20**	
Yaş (ort)	58.8	61.9	63.6	65	65.3	0.001
PKa (+) N (%)	0 (%0)	17 (%1.4)	205 (%17.4)	95 (%8)	82 (%6.9)	0.001
Gleason Skoru						
6 N (%)	0	8(%2)	130 (%32.7)	49 (%12.3)	37 (%9.3)	0.021
7 N (%)	0	6(%1.5)	48 (%12.1)	31(%7.8)	26 (%6.5)	0.244
>7 N (%)	0	3 (%0.8)	26 (%6.5)	15 (%3.8)	18 (%4.5)	0.271
≥7 N (%)	0	9 (%2.3)	74 (%18.6)	46 (%11.6)	44 (%11)	0.022

PSA: Prostat spesifik antijen, f/tPSA: *free/total* PSA, PKa: Prostat kanseri.

PKa, Avrupa'da 1000'de 214 vaka oranı ile erkeklerde en sık görülen solid tümördür (6). Ayrıca, şu anda erkeklerde kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir (1).

PKa ileri evre olmadıkça nadiren bulgu verir. PRM'de anormal bir bulgunun tespit edilmesi veya PSA değerinde yükseklik saptanması kanser olasılığını düşündürmektedir. PSA, PKa'ya özgü olmayıp, benign prostat büyümesi (BPH), prostatit, prostat manipülasyonu (prostat masajı, üretral sonda uygulaması, sistoskopi) gibi nedenlerle de yükselebilmektedir. Bu nedenle PSA eşik değeri, fPSA/PSA oranı, PSA dansitesi, PSA velositesi (PSAV), PSA ikilenme zamanı (PSADT) gibi çok çeşitli PSA deriveleri ve ölçümleri PKa tanısı için kullanılmıştır (3,7-9).

Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışmasının sonuçlarının yayınlanması ile PKa olasılığını ekarte etmek için güvenli bir PSA aralığı bulunmadığı, PSA<0.5 ng/mL aralığında bile PKa prevalansının %6.6 olduğu, klasik kestirim değerinin altında %15.2 klinik önemli kanser saptanabileceği gösterilmiştir (10). Bu hastaların kesin tanısı için prostat iğne biyopsisi en sık kullanılan tanısal yöntem olup, PKa'nın patolojik tanısı vakaların büyük bir kısmında prostat iğne biyopsisi ile konulmaktadır (3). Ancak prostat biyopsisi için kullanılacak PSA eşik değerinin ne olması gerektiği konusu hala tartışmalıdır (11).

Yeni kanser tanısı konmuş hastaların %75'i 65 yaş üzerindedir (5). Çalışmamızda PKa hastalarında ortalama yaş 67.1 (43-90) olup hastaların %63.4'ü (22/397 hasta) 65 yaş üstünde saptanmıştır. Literatürdeki PKa saptanma yaşı ile kıyaslandığında bölgemizde ya da hastanemize başvuran hastalarda ortalama PKa saptanma yaşı yaklaşık benzer bulunmuştur.

Kliniğimizde PSA 2.5 ng/mL değeri prostat biyopsisi için kestirim değer olarak kullanılmaktadır. PSA değer 2.5 ng/mL altında olan 5 hastaya, PRM'de şüpheli bulgu (sertlik, nodül) nedeniyle biyopsi yapılmış, hiçbirinde kanser saptanmamıştır. Literatürde PSA 2.5-4.0 ng/mL arasında PKa saptama oranı %22 ile %30 arasında değişmektedir (12-14). Gilbert ve ark. (15) 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında kanser saptanma oranını PSA değeri 2.5-4.0 ng/mL olan grupta %27.4, PSA değeri 4.0-10.0 ng/mL olan grupta ise %30.08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda 2.5-4.0 ng/mL PSA aralığında %1.4 oranında PKa saptanmıştır. Bu değer literatüre kıyasla biraz düşüktür. Bu durum, bu gruptaki hasta sayının az olması (17 hasta) nedeniyle istatistiksel hesaplamadaki yetersizliğe bağlanmıştır. Çalışmamızdaki diğer PSA aralıkları ve PSA yükselmesine bağlı olarak kanser saptanma oranındaki yükselme literatür ile uyumlu bulunmuştur (3,16).

PKa tanısında, biyopsi endikasyonu için, özellikle 4.1-10 ng/mL aralığında, serbest/toplam PSA oranının kullanılabileceği gösterilmiştir (3). Catolona ve ark. (7) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, serbest/toplam PSA değeri <0.10 ng/mL olan olguların prostat biyopsisinde %56 kanser saptanırken, bu değerin >0.25 ng/mL olduğu olgularda sadece %8 kanser saptandığı gösterilmiştir. Hasta grubumuzda 4.1-10 ng/mL arasındaki PSA değerine sahip olanları kıyasladığımızda, PKa grubunda fPSA/PSA ortalama değeri 1.6±0.867, PKa olmayan grupta ise 1.3±0.918 düzeyinde saptanmıştır. PKa grubunda fPSA değeri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.311).

Gleason skoru açısından değerlendirildiğinde, saptanan PSA değeri yükseldikçe, Gleason skoru, buna bağlı olarak da yüksek dereceli kanser oranı artmaktadır (10,17). Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak PSA değeri yükseldikçe Gleason skoru da artmaktadır.

PKa'nın büyük çoğunluğu periferal zon yerleşimlidir ve PRM ile 0.2 mL üzerindeki tümör dokusu tespit edilebilmektedir. Tüm hastaların yaklaşık %18'i PRM ile belirlenebilir (18). PSA 2 ng/mL'nin üzerinde anormal PRM'nin pozitif prediktif değeri %5-30 arasındadır (13).

Ayrıca anormal PRM bulgusu yüksek Gleason skor ile de ilişkilidir (19,20). Çalışmamızda da PKa tespit edilen hastaların %34.1'inde anormal PRM bulgusu mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Anormal PRM ile Gleason skoru arasında anlamlı ilişki görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada radikal prostatektomi yapılan hastalarda düşük prostat hacimli olan hastaların daha fazla yüksek dereceli kansere rastlandığı saptanmıştır (21). Çalışmamızda prostat hacimleri bakımından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç

Kliniğimizde yapılan prostat biyopsisi sonucu saptanan PKa ile f/t PSA dışında, PSA değerleri ve diğer bulgular mevcut literatür ile uyumlu saptanmıştır. PKa saptama yaşı, literatüre kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56(2):106-30.
2. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: An epidemiological study. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(21):9125-30.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol 2014;65(1):124-37.
4. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. J Urol 2008;179(4):1354-60.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(1):9-29.
6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol 2005;16(3):481-8.
7. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998;279(19):1542-7.
8. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer 1993;71(6):2031-40.
9. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992;267(16):2215-20.
10. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Eng J Med 2004;350(22):2239-46.
11. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing for early diagnosis of prostate cancer: Formulation of guidelines. Urology 1999;54(5):780-6.
12. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997;277(18):1452-5.
13. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. J Urol 1999;161(3):835-9.
14. Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, Bullock AD, Catalona WJ. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. J Urol 1998;160(5):1734-8.
15. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, et al. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: Review of 36.316 biopsies. Urology 2005;65(3):549-53.
16. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Eng J Med 1991;324(17):1156-61.
17. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, et al. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: Observation and clinical implications from Tyrol screening project. Urology 2005;66(5):1029-33.
18. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology 1993;42(4):365-74.
19. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology 2007;70(6):1117-20.
20. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2008;54(3):581-8.
21. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, et al. Prostate cancer is highly predictable: A prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J Urol 2000;163(4):1155-60.