

Murat BOZLU*, Sadık GÖRÜR**, Tayfun ŞAHİNKANAT***, Ercüment ULUSOY*

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, MERSİN

** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, HATAY

*** Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

OLGU:

50 yaşında bir erkek hasta, çevresindekilerden ve medyadan aldığı bilgiler ışığında ilk kez üroloji polikliniğine başvuruyor. Sağlık ocağında yaptırmış olduğu rutin idrar analizi normal ve kendi deyimi ile prostatını kontrol ettirmek istiyor. Cinsel yönden aktif ve öyküsünde herhangi bir ürolojik yakınması, ameliyat veya ek hastalığı yok. Öz ve soy geçmişlerinin sorgulamaları normal.

Dr. M. Bozlu: Bu olguyu nasıl değerlendirirsiniz?

Dr. S. Görür: Olgunun alt üriner sistem yakınlıkları yok. Ürolojik bir hastalık ya da ameliyat tarif etmiyor. Bu durumda dikkat edilmesi gereken nokta, olguda prostat kanseri olup olmadığıdır. Rutin ürolojik muayenenin içerisinde mutlaka parmakla rektal inceleme (PRİ) yapılmalı ve serumda toplam prostat spesifik antijen PSA (tPSA) testi önerilmelidir. PRİ bu yaş grubundaki erkekler için ürolojik muayenenin ayrılmaz bir parçasıdır. Çünkü PRİ’de anormallik saptanan olgularda tPSA değeri normal kabul edilen sınırlarda olsa dahi biyopsi yapılması önerilmektedir¹. Her ne kadar *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* verilerinde tPSA<3-3.9 ng/ml’de PRİ’nin pozitif öngörü değeri düşük olsa da²; bu olgularda basit ve ucuz bir muayene yöntemi olan PRİ ihmal edilmemelidir.

Dr. M. Bozlu: PRİ’inde (+) benin kıvamda prostat bezi ve serum tPSA 3.8 ng/ml. Bu olguya yaklaşımınız nedir? Serbest PSA (sPSA) gibi testler ister misiniz? PSA değerini düşürmek için uzun süreli antibiyotik tedavisi verir misiniz?

Dr. S. Görür: PRİ’de anormallik olmamasına rağmen tPSA değeri şüpheli olan bu olguda bizim klinik yaklaşımımız transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda prostat biyopsisidir. Günümüzde tPSA’nın alt sınırının ne olacağı halen tartışmalı olmasına rağmen; en sık kullanılan değer 2.5 ng/ml’dir. Olgumuz genç, sağlıklı ve ek morbiditesi yok. Bu verilerle saptanacak yerleşimli bir prostat kanserinde yapılacak tedavi bu olgu için önem taşıyor. Olgunun mevcut bu verileriyle bi-

yopsi önereceğim için; sPSA ve diğer testlerini araştırma gereği duymuyorum. Anamnez ve muayenede infeksiyon bulgusu olmadığı için uzun dönem antibiyotik tedavisi verilmesi uygun değil.

Dr. M. Bozlu: TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi kararı verilen bu olguda biyopsi öncesinde hazırlık öneriyor musunuz?

Dr. T. Şahinkanat: Biyopsi öncesi hazırlık denince akla gelenler bağırsak temizliği ve antibiyotik uygulamasıdır. Bağırsak temizliği yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu işlemin yapılmasındaki beklentiler hem rektal temizlik sağlayarak iyi bir görüntü sağlamak, hem de biyopsi sonrası infektif istenmeyen yan etkileri azaltmaktır. Yapılan son çalışmalar bağırsak temizliğinin infektif istenmeyen yan etkileri azaltmadığını göstermektedir³. Biyopsi sonrasında görülen septisemi hastanede kalışı gerektiren önemli bir istenmeyen yan etkidir. Koliform bakteriler (*E.coli*, *proteus spp.*), anaeroblar (*bacterioides spp.*) ve gram pozitif koklar (*Enterococcus spp.*) sorumlu tutulmaktadır. Kinolonlar, tinidazol, ko-trimoksazol, sefalosporinler, karbenisillin, piperasillin, tazobaktam, metronidazol ve netilmisin değişik dozlarda tek başına ya da kombine olarak etkilidir. Bu amaçla kullanılacak ideal antibiyotığın ekonomik, geniş spektrumlu, yan etkisi az ve prostat parankimine penetrasyonu güçlü olmalıdır. Antibiyotik cinsi ve dozu tartışmalı olmasına karşın; bu özellikleri sağlayan grup florokinolonlardır.

Biyopsi yapılan hastalarda gözlenen önemli istenmeyen yan etkilerden biri de kanamadır. Bu nedenle de hastaların kullandığı ilaçların ve özellikle de antikoagülan/antiplatelet ajanların sorgulanması önem taşımaktadır. Kanama istenmeyen yan etkileri yönünden klopidoğrel ve warfarin kullananlarda biyopsi yapılmadan önce *International Normalized Ratio (INR)* değerleri görülmelidir. INR, hastanın protrombin zamanı değerinin tahlin yapıldığı laboratuardaki ortalama protrombin zamanı değerine bölünmesiyle elde edilir ve normalde 0.9-1.1 arasındadır.

Dr. M. Bozlu: TRUS biyopsi planlanan bu hastada ağrı için ne önerirsiniz?

Dr. T. Şahinkanat: TRUS biyopsi sırasında hastaların kayda değer bir kısmında ciddi ağrı olabilmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmı bu sorunlar nedeniyle olası ikinci biyopsiyi reddetmektedir⁴. Biyopsiye bağlı ağrıyı azaltmak için periprostatik sinir blokajı, topikal anestezi ajanlar, oral analjezikler, sedatif ajanlar ve inhalasyon anestezi uygulamalarını içeren çalışmalar mevcuttur. Ayaktan uygulanan biyopsi işlemindeki ağrı için hastayı riske atmayan, ciddi yan etkisi olmayan, etkili ve ucuz bir yöntem gerekmektedir. Günümüzde etkinliği ispatlanmış ve pratik olarak uygulanabilen en sık yöntem periprostatik sinir blokajıdır⁵. Bu olguda da prostat biyopsisi sırasında önerilebilecek yöntem, birçok prospektif randomize çalışmada etkinliği gösterilmiş olan periprostatik sinir blokajı yapılmasıdır.

Dr. M. Bozlu: Olguya gerekli bilgiler verilerek TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi yapılması için onay alındı. Rektal enema ile bağırsak temizliği yapılan hastaya biyopsiden önce kinolon grubu bir antibiyotik tedavisi başlandı. Kliniğimizde yapılan prospektif randomize bir çalışmaya katılmak için onay verdiğinden dolayı analjezi ya da anestezi uygulaması yapılmadı.

Bu olgudan hangi protokolle TRUS kılavuzluğunda prostat biyopsisi önerirsiniz?

Dr. E. Ulusoy: Prostat biyopsilerinde TRUS'un kullanımı 1980'li yılların başlarında fokal hiper ve hipoeoik lezyonlardan örnekleme alınması şeklinde olmuştur. Bu nodüllerin çoğunun histolojik olarak kanser gelmemesi üzerine değişik yöntemler geliştirilerek her iki lobdan ve sonrasında kadran biyopsiler alınmaya başlanmıştır. İlk kez Hodge ve arkadaşları tarafından 1989'da tanımlanan ve prostatın parasagittal düzleminden alınan sistematik 6 kor biyopsi (sağ ve soldan olmak üzere taban, orta ve apikal loblar) halen günümüzde kullanılan birçok protokolün temelini oluşturmaktadır⁶. Sekstant biyopsisi negatif olup tekrarlayan biyopside yaklaşık %20 olguda prostat kanseri saptandığının gösterilmesiyle birlikte bu yöntemin mevcut prostat kanserini örneklemedeki yeterliliği sorgulanır olmuştur⁷. Böylece günümüzde temel olarak standart 6 kor biyopsiyi alan ve çok değişik yerleşim ve sayıları içeren biyopsi teknikleri geliş-

tirilmiştir⁸. Ülkemizde yapılan çalışmaların metodolojileri incelendiğinde, çoğu merkezin 8 ve üzerinde kor alarak prostat biyopsisi yaptığı anlaşılmaktadır. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ilk kez biyopsi alınacak olgularda 12 kor prostat biyopsisi (standart ve ek olarak lateral periferel zon) uygulamaktayız. Bu olguya önerilecek protokol TRUS kılavuzluğunda 12 kor prostat biyopsisi tekniğidir.

Dr. M. Bozlu: Bu olguda transizyonel zon biyopsisi önerir misiniz? Biyopsiye başlamadan önce yapılan TRUS'da prostat hacmi büyükse aldığınız kor sayısını artırır mısınız?

Dr. E. Ulusoy: Her ne kadar prostat kanserinin %3-31'i transizyonel zondan gelişse de, izole transizyonel zon kaynaklı prostat kanseri oranı oldukça düşüktür. Bu nedenle de transizyonel zon örneklerinin alınması ilk biyopsilerde değil ikincil biyopsilerde önerilmektedir⁹. Bizim kliniğimizde ilk kez biyopsi alınacak olgularda rutin olarak transizyonel zondan örnek almıyoruz. Bu olguda yaklaşımımız standart protokolümüz olan 12 kor biyopsidir.

Büyük glanlarda yapılan sekstant biyopsilerin yanlış negatif oranlarının küçük glanlardan daha fazla olduğu düşüncesiyle bazı merkezlerde prostat hacimlerine göre kor sayısı da düzenlenmiştir (Ör: <50 ml ise 8-10 kor, >50 ml ise 12 kor gibi). Bunun yararlı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi^{10,11}, aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur¹². Bizim olgularımızda prostat hacmine bağlı olarak kor sayısını değiştirmiyoruz.

Dr. M. Bozlu: Olguya TRUS kılavuzluğunda 12 kor prostat biyopsisi tekniği uygulandı. Biyopsi öncesi ve hemen sonrasında olası istenmeyen yan etkiler (ateş, hematüri, hematospermi, rektal kanama, akut idrar tutulumu gibi) hakkında bilgi verilerek; istenmeyen yan etki gelişmesi halinde kliniğimize başvurulması tavsiye edildi. Her örneğin perifer kısmı çini mürekkebiyle işaretlendi ve üzerinde alındığı yerleşimler yazılan tüplere ayrı ayrı konuldu. Hastanın klinik bilgileri patoloji istem kağıdında detaylı olarak belirtildi. Örnekler fakültemizin prostat biyopsilerini değerlendiren üropatoloğuna gönderildi.

Yapılan patolojik değerlendirmede 7 korda Adeno Kanser (Gleason 3+3) geldi. Tedavi alter-

natifleri ve istenmeyen yan etkileri hakkında bilgilendirilen hasta açık cerrahiye tercih etti. İki taraflı sinir koruyucu radikal prostatektomi yapıldı. Radikal prostatektomi örneğinde de adenokanser (Gleason 3+3) geldi ve ekstraprostatik yayılım yoktu.

TARTIŞMA

Dr. M. Bozlu: Prostat kanseri, diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de erkeklerde en sık görülen organ kanserlerinden biridir¹³. Otopsi verilerine göre 50 yaşındaki bir erkekte yaşam boyunca prostat kanseri gelişme riski %42 olup, klinik olarak bunun saptanma oranı %17.8 olarak bildirilmektedir¹⁴. Prostat kanserinin histopatolojik tanısını koymak için standart olarak kabul gören yöntem TRUS kılavuzluğunda yapılan biyopsilerdir. En sık kullandığımız biyopsi endikasyonları PSA yüksekliği ve anormal PRİ bulgularıdır. Prostat hastalıkları polikliniğine gelen hastalarda prostat kanserinin araştırılması amacıyla PRİ ve uygun hastalara serum tPSA incelemesi yapılması önem taşımaktadır. Hastanın özelliklerine göre daha bu aşamadayken daha fazla test istenmesinin, ülkemiz koşulları için yarar/zarar oranları düşünülmelidir.

PRİ, ürolojik muayenede önemli bir yer teşkil etmektedir. Prostat kanserini erken yakalamak için tarama yapılan erkeklerde değeri sınırlı olsa da, PSA değeri normal olup PRİ'si şüpheli olan olgularda biyopsi endikasyonu vardır. PSA'nın güncel olarak kullanıma girmesiyle birlikte prostat kanseri insidansı ve özellikle yerleşimli hastalığın yakalanma oranı artmıştır. Yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olanlarda 50 yaşından sonra her yıl PSA takibi önerilmektedir. Ailesel prostat kanseri anamnezi olanlarda ilk testin 40 yaşında yapılması ve eğer ilk değer normalse yıllık takiplere 45 yaşından sonra başlanması önerilmektedir.

PSA'nın alt sınırı hakkında kabul gören ortak bir değer yoktur. İngiltere'de Ulusal Tarama Komitesi'nin Prostat Kanseri Risk Programı'nda 50-59 yaş grubu için PSA alt sınırı 3 ng/ml, 60-69 yaş için 4 ng/ml ve 70 yaş ve üzeri içinse 5 ng/ml'dir¹⁵. Genç hastalarda mortalite ve morbiditesi yüksek olduğu için PSA'nın eşik değerinin düşük; yaşlı hastalarda ise bu değer daha yüksek olması önerilmektedir. Bir başka deyişle; yaşa özgü bu referans değerlerin amacı genç hastalarda kanser saptama oranlarını artırmak ve yaşlılarda da gereksiz biyopsileri önlemektir. Eşik değeri 2.5-4 ng/ml

olarak alındığında küratif kanser saptama oranı %22-27 artmaktadır¹⁶. Bu konuda Sokoloff ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dikkat çekicidir¹⁷. tPSA<4 ng/ml olan ve prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi yapılan 79 hastanın 13'ünde final Gleason skoru 7'nin üzerinde olup 20 hastada da ekstraprostatik yayılım saptanmıştır.

TRUS kılavuzluğunda yapılan sekstant biyopsinin tanımlanması prostat kanseri tanısında kullanılan yöntemler açısından önemli bir aşama olup, günümüzde kullanılan birçok biyopsi tekniğine temel oluşturmaktadır^{6,8}. Bu yöntem, ultrasonografi-nin parmak kılavuzluğundan daha üstün olduğunu ve ultrasonografik olarak normal olan prostatta da tümör saptanabileceğini göstermiştir. Gri skala ultrasonografinin duyarlılığını artırmak için renkli ve power Doppler, mikrobaloncuk oluşturan kontrast ajanlar, 3 boyutlu ve dinamik görüntülemeler, ultrason elastografi ve impedans endotomografi gibi yöntemler geliştirilmektedir¹⁵. Yapılan çalışmalarda sekstant biyopsilerin %10-34 yanlış negatif değer taşıması nedeniyle kor sayılarında artışa gidilmiştir. Ülkemizde de çoğu merkez sekstant biyopsiyi temel alan 8 ve üzerinde kor örneklemektedir.

Prostat biyopsilerinden sonra kanama (hematospermi, hematüri, rektal kanama), idrar retansiyonu ve infektif istenmeyen yan etkiler gözlenebilir. Burada en önemli nokta hastaya biyopsi yapılmadan önce ve hemen sonrasında bu istenmeyen yan etkiler hakkında bilgi verilmesidir. Özellikle kanama istenmeyen yan etkisi yönünden hastaların kullandıkları ilaçlar (warfarin, klopidoğrel gibi) sorgulanmalıdır. Enfeksiyon riski taşıyan ve ek morbiditeleri olan hasta gruplarında ilgili kliniklerle konsültasyonlar yapılmalıdır. Biyopsiye bağlı işeme problemleri ve akut idrar retansiyonunu önlemek ya da azaltmak amacıyla hastalara biyopsiden bir gün önce alfa bloker başlanabilir¹⁸.

Ülkemizde TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri ve teknikleriyle ilgili azımsanmayacak düzeyde çalışmalar yapılmakta ve yayımlanmaktadır. Bu çalışmalardan anlaşıldığı kadarıyla hazırlık ve yapılış tekniği yönünden genel kabul gören standart bir yöntem yoktur. Bu konuya ışık tutması amacıyla Türk Üroonkoloji Derneği Prostat Hastalıkları Çalışma Grubu bir anket çalışması yapmış ve bu çalışma yayımlanma aşamasına gelmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- **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*. 42: 365-374, 1993.
- 2- **Schroder FH, Denis LJ, Roobol M, et al:** The story of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int*. 92 (Suppl.2): 1-13, 2003.
- 3- **Carey JM, Korman HJ:** Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol*. 166: 82-85, 2001.
- 4- **Irani J, Fournier F, Bon D, Gremmo E, Dore B, Aubert J:** Patient tolerance of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *Br J Urol*. 79: 608-610, 1997.
- 5- **Soloway MS, Öbek C:** Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 163: 172-173, 2000.
- 6- **Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA:** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of prostate. *J Urol*, 142: 71-74, 1989.
- 7- **Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS:** Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. 151: 1571-1574, 1994.
- 8- **Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL:** Prostate biopsy: Indications and technique. *J Urol*, 169: 12-7, 2003.
- 9- **Liu JJ, Macy M, Lai YH, Terris MK:** Critical evaluation of the current indications for transition zone biopsies. *Urology*. 57: 1117-1120, 2001.
- 10- **Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al:** Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 49: 55-59, 1997.
- 11- **Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr:** The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 46: 831-836, 1995.
- 12- **Chen ME, Troncoso P, Johnston D, Tang K, Babaian RJ:** Prostate cancer detection: Relationship to prostate size. *Urology*. 53: 764-768, 1999.
- 13- **Göğüş O:** Prostat Tümörleri. *Temel Üroloji* (Göğüş O, Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, ed). Ankara, Güneş Kitabevi, 726-751, 1998.
- 14- **Jemal A, Siegel R, Ward E, et al:** Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 56: 106-130, 2006.
- 15- **Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U:** Current status of transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol*. 61: 142-152, 2006.
- 16- **Chappell B, McLoughlin J:** Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer: part I. *BJU Int*. 95: 1135-1140, 2005.
- 17- **Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, Mhoon D, Brendler CB:** Characterizing prostate adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of <4.0 ng/ml. *BJU Int*. 93: 499-502, 2004.
- 18- **Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E, et al:** Voiding impairment after prostate biopsy: Does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity? *Urology*. 62: 1050-1053, 2003.