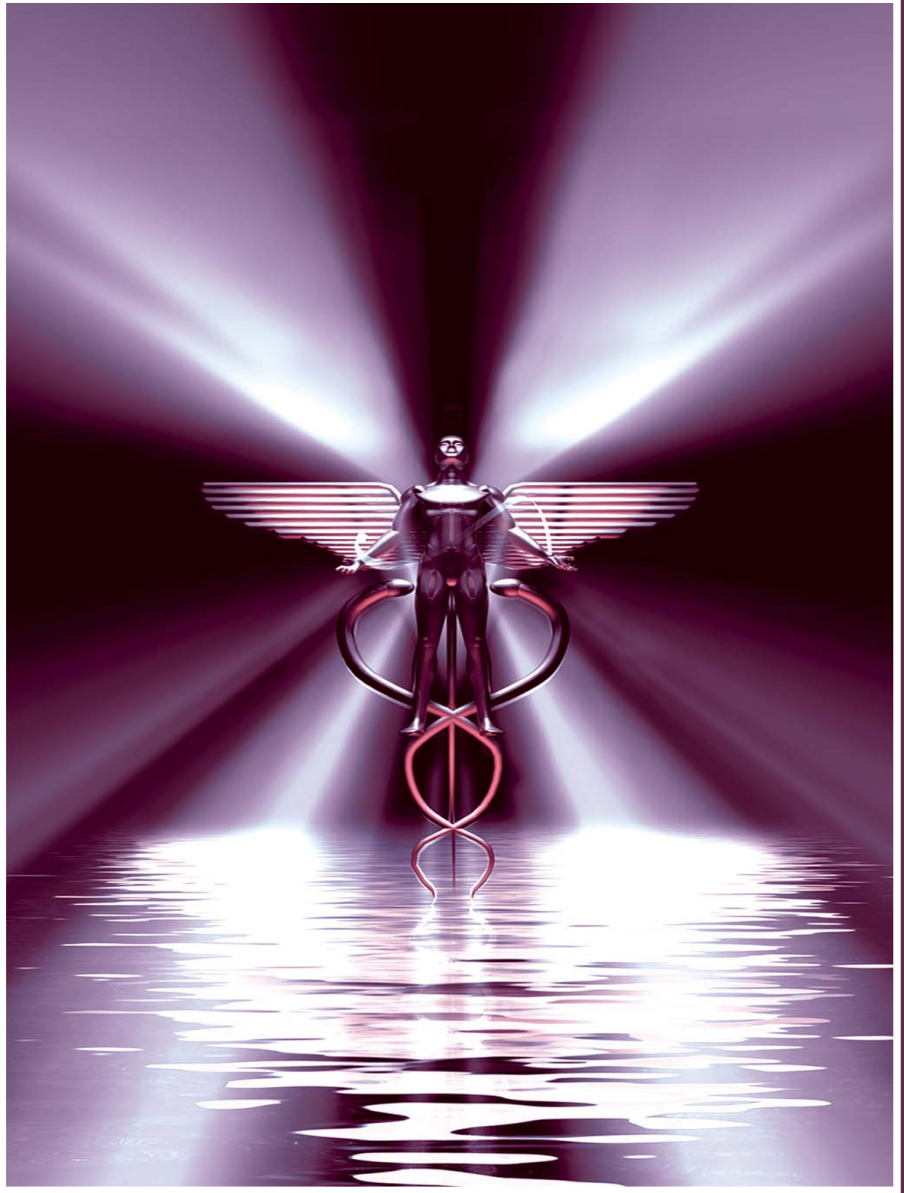


Ürolojide Yeni Ufuklar

ÜROONKOLOJİ



ÜROONKOLOJİ
DERNEĞİ - 1999



Editör
Sümer Baltacı

Önsöz

Son iki dekada üroloji pratiğimiz bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak, dramatik bir şekilde değişti. Ürolojik cerrahi daha özelleşti ve ister istemez bazı alt dallara ayrıldı. Bu gelişmeler üroonkoloji alanında da kendini gösterdi. Bu alanda olan gelişmeler arasında, minimal invazif lokal ablatif tedaviler, özellikle böbrek ve prostat kanserinde laparoskopik cerrahideki gelişmeler, metastatik böbrek tümörlerindeki hedefe yönelik tedaviler bir çırpıda sayabileceklerimiz arasında yer alıyor. Bu hızlı değişim ve gelişimi takip etmek ve kendimizi bu gelişime adapte etmek hiç de kolay olmuyor.

Bu düşünceler beni üroonkoloji alanında klinik pratiğimizi etkileyen bazı güncel gelişmeleri bir kitapçıkta toplama fikrine itti ve “Ürolojide Yeni Ufuklar Üroonokolji” kitapçığı bu doğrultuda ortaya çıktı. Amacı, son yıllardaki bazı üroonkolojik konulardaki gelişmeleri, mümkün olduğunca kısa ve öz bir şekilde ve klinik pratiğimize de yön verecek önerileri de içerecek şekilde tüm ürologlara sunmaktır. Bu amaç doğrultusunda, bölüm yazımı davetimi geri çevirmeyerek, büyük bir özveri ile bu kitapçıkta bölüm yazan tüm meslektaşlarıma içten teşekkürlerimi sunmak isterim. Ayrıca Üroonkoloji Derneği sayın başkanına ve yönetim kuruluna da bu kitapçığın gerek yazımında, gerekse de basım aşamasında gösterdikleri destek ve katkıları için ayrıca teşekkür ederim. Bu kitapçığın en azından bazı üroonkolojik konularda güncellenmemize katkı sağlaması dileğimle.

Prof. Dr. Sümer Baltacı

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı*

İçindekiler

ÖNSÖZ		iii
BÖLÜM 1	Prostat Kanserini Önleme Çalışmalarından	
	Klinik Pratiğimizi Etkileyen Neler Öğrendik?	1
BÖLÜM 2	Klinik Pratikte Prostat Biyopsi Endikasyonu için	
	PSA'nın Kullanımı	19
BÖLÜM 3	Prostat Biyopsisi: Bir Üroloji Uzmanının	
	Bilmesi Gerekenler	33
BÖLÜM 4	Prostat Kanserinde Prognozu Öngörmeye	
	Nomogramların Yeri	51
BÖLÜM 5	Prostat Kanserinde Bir Tedavi Alternatifi	
	Olarak Aktif İzlem: Tanım, Hasta Seçimi,	
	Olası Riskler	67
BÖLÜM 6	Açık ve Laparoskopik Radikal	
	Prostatektomi: Güncel Bir Değerlendirme	81
BÖLÜM 7	Radikal Prostatektomi Sonrası Erken	
	Adjuvan Tedavi	101
BÖLÜM 8	Lokal İleri Evre Prostat Kanserinin	
	Tedavisi: Hangi Tedavi, Kime?	117
BÖLÜM 9	Prostat Kanserinde Sitotoksik Kemoterapi	143
BÖLÜM 10	Küçük Solid Renal Kitlelerde Doğal Seyir ve	
	Perkütan Biyopsinin Rolü	159
BÖLÜM 11	Metastatik Böbrek Kanserinde Hedefe Yönelik	
	Tedavideki Gelişmeler ve Nefrektominin Yeri	173
BÖLÜM 12	Klinik Evre 1 Nonseminomatöz Testis	
	Tümörlerinde Riske Göre Tedavi Seçimleri.....	191
BÖLÜM 13	Klinik Evre 1 Seminomlarda İzlem, Radyoterapi,	
	Tek Doz Kemoterapi Hangi Hastaya,	
	Hangi Tedavi?	203
BÖLÜM 14	Fotodinamik Tanı Mesane Tümörlerinde	
	Avantaj Sağlıyor mu?	211
BÖLÜM 15	Yüksek Riskli Kasa İnvaziv Olmayan Mesane	
	Kanserlerinde (KIOMK) Tedavi Yaklaşımı	219

BÖLÜM 16	Ürolojik Tümörlerde PET'in Güncel Yeri	235
BÖLÜM 17	Ürolojik Tümörlerde Lokal Ablatif Tedavilerin Yeri	245
BÖLÜM 18	Radikal Sistektomi ve Prostatektomide Pelvik Lenfadenektominin Sınırları Ne Olmalıdır?	261
İndeks		271



Prostat Kanseri Önleme Çalışmalarından Klinik Pratiğimizi Etkileyen Neler Öğrendik?

Dr. Cemil Uygur

Özet

Prostat kanseri, kimyasal korunma için çok iyi bir örnektir. Bu yazıda, yapılan ve devam eden prostat kanserinden korunma faz III çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT) 1993'de başlatılmıştı. Finasterid tedavisini 7 yıl boyunca kullanarak, prostat kanser riskini azaltıp azaltmayacağını ortaya koymak, çalışmanın en önemli hedeflerindendi. Diğer hedefler arasında; hayat kalitesi (erektil disfonksiyon, alt üriner sistem semptomları), diğer kanserler, kardiovasküler nedenlere bağlı ölüm, kanser evresi ve grade'i gibi diğer kanser parametreleri vardı.

Bu prospektif, randomize, kör ve plasebo kontrollü çalışmada, rektal muayenesi normal, prostatik spesifik antigen değeri (PSA) 3.0 ng/ml ve altı olan, 55 yaş ve üstü 18.882 erkeğe 7 yıl boyunca, günlük 5mg finasterid veya plasebo tedavisi randomize bir şekilde uygulanmıştı. Anormal rektal muayene ve 4.0 ng/ml ve üstü PSA değeri olan hastalardan da prostat biyopsisi alınmıştı. Ayrıca, 7 yılın sonunda bütün hastalardan biyopsi alınmıştı. Bu çalışma 15. ayında, primer hedefe (finasterid kullanan hastalarda %25 kanser riskinin azalması) ulaşılarak ve ek biyopsinin sonucu değiştirmeyeceği de kanıtlanarak sonlandırılmıştı.

PCPT, şu sonuçları içermektedir: 1. Prostat kanseri prevalansı, %24.4'ten (plasebo grubu) %18.4'e (finasterid kullanan grub) düştüğü gözlemlendi. %24.8 (azalma) 2. 7-10 arası Gleason skoru olan kanser hastalarının prevalansı, finasterid kullanan grupta %6.4 iken, plasebo grubunda %5.1 idi. 3. Finasterid kullananlarda, cinsel aktivitenin negatif yönde daha fazla etkilendiği izlendi. 4. Üriner semptomlar (AÜSS ve üriner retansiyon) ve tedavi (TUR-P), plasebo kullananlarda daha çok görüldü. 5. Finasterid grubunda prostat hacmi, diğer gruba göre %25 daha küçüktü.

Yakın zamanda, Reduction by Dutasteride of prostate Cancer Events (REDUCE) çalışması sonuçları, Chicago'da yapılan AUA kongresinde sunuldu. REDUCE, uluslar arası, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışması olup, günlük 0.5 mg dutasteridin 4 yıl kullanımının prostat kanser riskini azaltma konusundaki etkinlik ve güvenilirliğini araştırma amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya 50-75 yaşları arasındaki 9121 erkek (4072'si plasebo, 4049'u dutasterid kolunda) alınmıştır. Çalışmaya alınan 60 yaş altı erkeklerin PSA değerlerinin 2.5-10 ng/ml, 60 yaş ve üstü erkeklerin PSA değerlerinin ise 3-10 ng/ml olması, tüm çalışma bireylerinin son 6 ay içerisinde yapılmış en az bir prostat biyopsisinin negatif olması ve prostat hacminin de <80 gram olması gerekiyordu.

REDUCE birincil hedefine ulaştı ve dutasteridin 4 yıl sonunda prostat kanser riskini %23 ($p<0.0001$) azalttığını gösterdi. Çalışmanın ikincil hedefi, tanı anındaki prostat kanserinin Gleason skoru idi. Gleason skoru 8-10 olarak tanı alan prostat kanserli olgular ele alındığında, 4 yıl sonunda iki grup arasında bir fark olsa da bu anlamlı değildi (plasebo kolunda % 0.6, dutasterid kolunda % 0.9 , $p=0.15$). Tedaviye bağlı en sık yan etkiler erektil disfonksiyon (plasebo kolunda % 5.7, dutasterid kolunda % 9), libido azalması (plasebo kolunda % 1.6, dutasterid kolunda % 3.3) ve jinekomasti (plasebo kolunda % 1, dutasterid kolunda % 1.9) idi.

PCPT ve REDUCE bir ürolojik kanserin gelişiminin önlenebileceğine yönelik bugüne kadar yapılmış yegane faz III prospektif çalışmalardır. Prostat kanser gelişiminin önlenmesine yönelik devam eden diğer faz III klinik çalışma olan ve vitamin E ve selenyum kullanılan SELECT çalışması da bu yazıda incelenmiştir.

Prostat kanseri dünya sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Erken tanı ve tedaviye ilişkin fazladan tanı, gerçekten malign olanları ayırd etmede yetersiz kalınması, tedavi seçeneklerinin morbiditeleri ve maliyet gibi ciddi sorunlar vardır. Bu nedenle kanserin önlenmesi ilgi çekici bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde cilt kanserleri dışında en sık malignansidir ve 2005 yılında 232,390 yeni olguya karşılık 30,350 ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir.¹ Prostat kanseri sıklığı yaşla artmaktadır. Ortalama başlangıç yaşı 72-74 olup olguların %90'ı 60 yaşın üzerindedir.¹

Kanser önleme kavramının, basitçe kanser gelişimini önlemenin yanı sıra karsinogenezisin geciktirilmesi ve tersine çevrilmesini de içerdiği söylenebilir. İnsidansının yüksek olması ve başlama yaşının ileri olması prostat kanserini önleme stratejileri için ideal hedef haline getirmektedir. Karsinogenezisde orta düzeyde bir gecikme hastalığın insidansında önemli düşüşe neden olabilir. Diğer taraftan felsefi olarak bir hastalığın biyolojik ve psikolojik etkilerini yaşamaktansa o hastalığa hiç maruz kalmamak tercih edilir bir kavramdır.

Androjenler ve Prostat Kanseri

Androjenlerin postat karsinogenezinde önemli bir faktör olduğu şüphe götürmez.² Androjen yoksunluğu prostat kanseri gelişimini engellemektedir. Dihidrotestosteron (DHT) primer intraprostatik androjen olup, testosterondan 5 alfa redüktaz enzimi (5 α R) etkisi ile dönüşür. DHT prostat içerisindeki androjen reseptörlerine testosterondan çok daha yüksek bir afinite ile bağlanır.³ 5 α R'ın iki izoenzimi olup bunlar iki ayrı genin (tip 1: kromozom5; tip 2: kromozom 2) ürünleridir. Tip 1 5 α R cilt ve karaciğerde yoğun iken tip 2 cilt ve karaciğere ilaveten ağırlıklı olarak prostat epitel ve genital dokularda bulunur.⁴

5 α R'ın genitalya gelişimdeki önemi ilk olarak 1960'lardaki erkek psödohermafroditlerin incelendiği çalışmalarda ortaya çıkarıldı.⁵ Genotipik erkeklerde kalıtsal 5 α R eksikliği; ambigüs genitalya, psöydovajinal perineoskrotal hipospadiyas, bazılarında inmemiş olmakla birlikte iyi diferansiye testisler, normal Wolf kanalı sistemleri ve prostatın az gelişmesine neden olur. Pubertenin başlaması ile bir miktar virilizasyon olabilir.

Bu durum olasılıkla karaciğerde testosteronun tip 1 5αR ile DHT'ye dönüştürülmesine bağlıdır. Ancak prostat gelişimi gerçekleşmez.⁶

Prostatın DHT ile yetersiz teması prostat kanseri gelişimini engeller görünmektedir. Kalıtsal 5αR eksikliği olan erkeklerde transrektal ultrasonografide çok küçük bir prostat dokusu görülür. Prostat biopsisinde ise prostatik stroma (fibröz bağ dokusu ve düz kas) izlenirken epitelyal doku izlenmez.⁷ DHT ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin bir diğer kanıtı da Çin ve Osmanlılardaki hadımlarda prostat bezinin gelişmemiş olarak kalmasıdır.⁸

Finasterid

Finasterid sentetik bir 4-azosteroid bileşimi olup yapı olarak testosterona benzer. Tip 2 5αR'ın kompetitif ve spesifik inhibitörüdür. Stabil ilaç-enzim kompleksi oluşturur. Androjen reseptörüne afinitesi yoktur. Diğer steroid hormonların oluşumunu inhibe etmez.^{9,10} Finasterid'in 5 mg'lık dozu serum DHT düzeyinde hızlı bir düşmeye neden olur. Maksimal etkisi 8 saat sonra görülür. DHT supresyonu 24 saat boyunca korunur. Finasteridin serum ve prostatik androjen konsantrasyonları üzerindeki etkisi çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) tedavisinde önerilen doz olan 5 mg günlük uygulama serum DHT düzeyini %70, prostatik DHT düzeyini %90 oranında düşürür.^{11,12} Dolaşımdaki testosteron ve LH düzeyleri ise %10 oranında artar ancak fizyolojik sınırlar içerisinde kalır.^{13,14}

Finasterid piyasaya sunulmadan önceki ve sonraki çalışmalarda libido azalması ve erektil disfonksiyon gibi seksüel yan etkileri dikkat çekmiştir. Finasteridin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği (*PLESS*) çalışmasında, plasebo kolundaki %7 seksüel yan etkilere karşılık finasterid kolunda bu oran %15 olarak rapor edilmiştir.^{15,16} Prostat semptomlarının medikal tedavisi (*MTOPS*) çalışmasında ise plasebo kolundaki %3.3'lük erektil disfonksiyon oranı, finasterid kolunda %4.5 olarak bildirilmiştir.^{2,17}

Prostat Kanserinin Finasterid ile Önlenmesi Çalışması (PCPT)

Prostat kanserinin önlenmesi bir faz 3 klinik çalışma olan, Prostat Kanseri Önleme Çalışması (*PCPT*) ile araştırıldı.² PCPT, finasterid FDA tarafından onaylandıktan hemen sonra 1993 yılında hazırlanıp aktive edildi. Prostat kanserinin kimyasal yolla önlenmesi düşüncesini test edecek geniş ölçekli popülasyon tabanlı ilk çalışmaydı. Bu prospektif, randomize, kör ve plasebo kontrollü çalışma selektif tip 2 5αR inhibitörü olan finasterid'in intraprostatik DHT düzeyini düşürerek prostat kanserini önleyeceği hipotezini test etti. 55 yaş üzerinde, rektal muayenesi normal, PSA düzeyi 3.0 ng/ml ya da altında olan 18, 882 erkek 7 yıl süreyle günde 5 mg finasterid ya da plasebo almak üzere randomize edildiler. Çalışma süresince kontrollerde rektal muayenesi anormal ya da PSA >4.0 ng/ml olanlara ve çalışma sonunda her olguya prostat biopsisi yapıldı. Çalışma bağımsız bir veri ve güvenlik izleme komitesi tarafından, finasterid kolunda birincil son nokta olan %25 risk azalmasına ulaşılması ve güç analizinde ek biopsilerin sonucu değiştirmeyeceği gerekçesi ile planlanan süreden 15 ay önce durduruldu.

PCPT çalışmasında elde edilen bulgular:

1. Prostat kanseri prevalansı plasebo grubunda %24.4'ten finasterid grubunda %18.4'e (%24.8 azalma) düştü;

2. Gleason skoru 7-10 olan kanserler finasterid grubunda %6.4 iken plasebo grubunda %5.1'de kaldı;
3. Anormal (RM veya PSA) bulgu nedeniyle ya da çalışma sonu biopsilerinde risk azalması aynı oranda gözlemlendi;
4. Finasterid grubunda seksüel yan etkiler daha yüksek oranda gözlemlendi;
5. Üriner semptomlar ve bunlara yönelik tedavi gereksinimi plasebo grubunda daha sıkı;
6. Finasterid grubunda çalışma sonunda prostat hacmi plasebo kolundan %25 daha küçüktü.

Çalışmanın sürpriz bulgusu klinik kanser şüphesi olmayan bireylerde prostat kanseri prevalansının yüksek bulunmasıydı. Çalışma dizaynında SE-ER (izlem, epidemiyoloji ve son bulgular) verilerine göre %6 prevalans öngörülmüştü.¹⁸ Anormal bulgular nedeniyle yakalanan prostat kanseri insidansı %6 idi. Demekki PCPT ile yakalanan kanserlerin önemli bölümü hastalar için önemli olabilecek hiçbir klinik belirti vermeyebilirdi. Bu fazladan tanı sebebinin finasterid ile tedavi edilenlerde göreceli olarak daha küçük prostattan daha fazla örnekleme yapılmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

PCPT Verilerine İlişkin Güncel Gelişmeler

PCPT verileri yayınlandıktan sonra verilerin ve finasterid ile kanseri önlemenin toplum sağlığı ve ekonomik yönleri çok sayıda otör tarafından irdelendi. Bunlardan bir tanesinde kurtarılan kişi - yıl modelinde finasterid ile önlemenin Gleason skor 7-10 kanserlerde artış oluştursa bile, finasteridin popülasyon mortalitesine net pozitif katkısı olduğu ileri sürülmektedir.¹⁹ Bu model ilacın maliyeti dahil bütün ekonomik etkileri gözardı etmektedir. Ancak 50 yaş üstü Amerikan toplumunda kullanılması durumunda finasterid ile 262, 567 kişi-yaşam yılı kurtarılabileceği belirtilmektedir. Bir başka analizde ise, ancak yüksek gradeli kanser oranında bir artış olmaması durumunda mortalite olumlu etkilenir sonucuna varılmıştır.²⁰ Bu yazıda finasteridin maliyetli olduğu ve ancak yıllarca kullanımının kanser insidansında azalmaya yol açabileceği belirtilmektedir. Yüksek gradeli kanserlerin %6.9 oranında arttığı göz önünde bulundurularak hesaplama yapıldığında finasterid ile kazanılacak her yılın 200,000 USD maliyeti olacağı ifade edilmektedir.²¹

Yüksek Grade'li Hastalık Konusu

PCPT verilerinde, yüksek grade'li hastalıktaki artışın bir hatayı mı, yoksa biyolojik bir etkiyi mi ifade ettiği konusundaki irdeleme halen sürmektedir. Teorik olarak finasterid kullananlarda yüksek grade'li kanserlerin daha sık görülmesi;

1. Androjen yoksunluğuna bağlı histolojik değişikliklerin yüksek grade'li kanseri taklit etmesine,
2. finasteridin düşük grade'li kanserleri inhibe etmesine,
3. finasteridin yüksek grade'li kanserleri indüklemesine ve
4. finasteride bağlı hacim küçülmesi ile biopsi örneklemeinin daha iyi

yapılması ve yüksek grade'li tümörlerin daha az olasılıkla gözden kaçırılmasına bağlı olabilir.

Çalışmanın primer otörleri PCPT'nin bu konuya değinecek şekilde kurgulanmadığını, grade üzerindeki etkileşimin son analizlerde ileri düzeyde tehlikeli bulunduğunu ancak, büyük olasılıkla güvenilir olmadığını ileri sürmektedirler. Bu görüşlerini destekleyen 2 gözlemi hatırlatmakta ve yeni çalışmalara gereksinim olduğunu belirtmektedirler. Bu gözlemlerin birincisi; eğer ilaç yüksek grade'li hastalığı indüklüyor olsaydı çalışmanın ilerleyen dönemlerinde artış beklenmesi gerekirdi. Durumun böyle olmadığı, hatta birinci yıldan sonra anlamlı bir artış gözlenmediği belirtilmektedir. Diğer gözlem ise yüksek grade'li kanserlerin hemen tamamının anormal bulgu (tuşe ve PSA) nedeniyle biopsi yapılanlarda gözlenmiş olması ve çalışma sonu biopsilerde böyle bir durumun söz konusu olmamasıdır. Bu iki gözlem yüksek grade'li hastalığın ilacın biyolojik etkisinden ziyade, hastalık araştırılması – fazla tanısına bağlı olduğunu destekleyen veriler olarak değerlendirilebilir.

Grade Etkisi Patolojik Yorum Hatasına mı Bağlı?

Başlangıçta, PCPT çalışmasının finasterid kolunda yüksek gradeli kanserlerin daha sık görülmesi, ilacın LHRH agonistlerinin etkisine benzer şekilde tümörün görünümü üzerindeki etkisine bağlandı. Bu konuyu aydınlatmak için Francisco Civantos, Jonathan Epstein ve Victor Reutor gibi uzman patoloğlardan oluşan bir kurul 2005 yılında 90'ı finasterid, 52'si de plasebo grubundan olmak üzere 142 Gleason 8-10 tümörü birlikte incelediler.²²

Kurul incelemede finasterid alan tümörlerde hormonal tedaviye bağlı değişikliklerin olup olmadığını belirlemeyi amaçlıyordu. Ancak kör inceleme sonunda finasterid in tümör grade ini etkilediğine dair ikna edici kanıtlara ulaşılmadığı ilan edildi.²²

Prostat Boyutunda Finasteride Bağlı Küçülme Tümör Saptama Oranını Etkiledi mi?

Finasterid kolunda yüksek grade'li kanserlerin artmasına ilişkin ikinci hipotez: ilaç prostat boyutunu %25 küçültmekte, böylelikle çalışmada kullanılan sekstant (altılı) biopsi tekniği ile örneklenen doku oranı artmaktadır.²³

PCPT araştırmacıları bu konuyu 2 yolla irdelediklerini belirtmektedirler. Birincisi, biopsilerdeki yüksek gradeli tümörlerin gerçek özellikleri incelendi, hem finasterid hem de plasebo kolundaki olgularda hastalığın boyutları ve prognostik özellikleri belirlendi. Bu özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

Bu konuyu incelemenin bir diğer yolu biopsi grade'leri ile radikal prostatektomi grade'lerini karşılaştırmaktır. Eğer küçük gland daha iyi örnekleneceğinden finasterid lehine yüksek grade'li hastalığın saptanması

TABLO-1 Her iki koldaki pozitif biyopsilerin prognostik özellikleri.

Kanser boyutu	Finasterid n=282, ortalama değer	Plasebo n=244, ortalama değer	p-değeri
Total biopsi sayısı	6.6	6.6	0.22
Pozitif kor sayısı	2.2	2.5	0.06
Yüzde pozitif kor	% 34	% 38	0.016
En büyük lineer boyut	4.4 mm	4.8 mm	0.19
Toplam lineer boyut	7.6 mm	9.2 mm	0.13
Yüzde bilateral	% 22.8	% 30.6	0.046
Yüzde perinöral invazyon	% 14.2	% 20.3	0.07
Median prostat hacmi	25.1 cc	34.4 cc	<0.001

eğilimi olsaydı, biopsiye daha az oranda düşük grade leme olması gerekirdi. Tablo 2’de biopsi grade’leri ile prostatektomi grade’lerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Örnekleme farklılığının kanıtları biopsi ile prostatektomi Gleason skorları arasındaki kayma ile gözlemlenebilir. Plasebo kolundaki hastaların %30.5’inde (83/272) tümör grade’inde artış gözlenirken, bu oran finasterid kolunda sadece %24.5 (47/192)’di. Plasebo kolunda RRP tümör grade’inde düşme sadece %12.5 (34/272) iken, finasterid de bu oranın %19.8 (38/192) olması da dikkat çekici idi. Belkide en çok şeyi anlatan bulgu, prostatektomide yüksek grade’li bir tümör yakalandığında plasebo kolundakilerin %50’sinde bunun biopsiye kaçırılmış olması idi. Tersine, finasterid kolunda bunların sadece %29.7’si, kaçırılmıştı.

Sonuç olarak, finasterid alanlarda yüksek grade’li tümör yakalama oranı daha yüksektir ve bu durum olasılıkla daha küçük glandın daha iyi örneklenmesine bağlı olabilir.

Yüksek grade eğilimine ilişkin son gözlem ise, ilk PCPT yayınında açıklanamayan bulgunun daha da ilerlemiş olmasıdır. Çalışma süresince iki grup insanda prostat kanseri tanısı kondu. Birincisi, anormal bulgu (RM ve/veya PSA) nedeniyle biopsi yapılanlar, ikincisi ise çalışma sonunda her şey normal olmasına karşın planlı biopsiye tanı konulanlardı. Beklenmedik bulgu ise, en kısa süre finasterid kullananların (1-7 yıl içinde),

TABLO-2 Biopsi ve RRP Gleason skorlarının karşılaştırılması.

Biopsi Gleason Skoru	Prostatektomi Gleason Skoru									
	Finasterid n= 209					Plasebo n= 283				
	2-5	6	7	8-10	NG	2-5	6	7	8-10	NG
2-5	0	14	6	1	1	10	28	8	1	3
6	7	65	20	0	5	12	100	43	0	6
7	2	12	28	6	4	1	13	38	3	1
8-10	0	3	14	14	7	0	5	5	7	1

TABLO-3 ■ Spesifisite için PSA'nın finasterid veya plasebo için sensitivitesi.

PSA Plasebo	PSA Finasterid (düzeltilmemiş)	Spesifisite	Sensitivite Plasebo	Sensitivite Finasterid
Prostat kanseri (+) X Prostat kanseri (-)				
1.1	0.4	40.8	81.8	86.8
2.6	1.1	80.0	42.8	56.8
4.1	1.6	92.7	24.0	37.8
Gleason $\geq$ kanser X Gleason $\leq$ 6 kanser veya kanser (-)				
1.1	0.4	37.3	92.1	95.5
2.6	1.1	77.2	66.7	72.0
4.1	1.6	90.5	39.2	53.0
Gleason $\geq$ 8 kanser X Gleason $\leq$ 7 veya kanser (-)				
1.1	0.4	36.3	94.5	96.3
2.6	1.1	75.7	78.2	87.7
4.1	1.6	89.5	49.1	64.2

plasebo alanlara kıyasla yüksek grade'li hastalık açısından en yüksek riske sahip olmalarıdır. Nedene bağlı (anormal bulgu) biopsilerde finasterid kolunda Gleason 7-10 olan 188 tümöre karşılık, plasebo kolunda 148 tümör saptandı. İlginç olarak, 7 yıl boyunca ilacı alanlar incelendiğinde ise, yüksek grade'li tümör sayısı açısından iki grup arasında bir fark saptanmadı; finasterid kolunda 92, plasebo kolunda 89. Eğer finasterid gerçekten yüksek grade'li tümörleri indüklüyor olsaydı, en uzun süre ilacı alanlarda daha çok sayıda yüksek grade'li tümör saptanması gerekmez miydi?

Aslında bunun nedeni kısmen PSA performansındaki farklılıkla açıklanmaktadır. Genel olarak bir eşik değerdeki spesifisite (özgüllük) kullanılarak bir tarama testi geliştirilir. Örneğin, Tablo 3 te görüleceği üzere, eğer PSA için %80 spesifisite seçilirse bu değere karşılık gelen plasebo için PSA değeri 2.6 ng/mL, buna karşılık finasterid için bu PSA değeri 1.1 ng/mL olarak bulunur. Her iki düzeyde finasteridin kanser yakalamadaki sensitivitesinin (duyarlık) %14 daha yüksek olduğu görülecektir. Yüksek grade'li hastalıkta da finasteridin sensitivitesinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Örneğin Gleason skoru $\geq$ 7 kanserin yakalanması için %90 spesifisite arzu edilirse, bu düzeye karşılık gelen finasteridin çok belirgin olarak daha fazla kanseri yakaladığı görülecektir. Bu düzeyde finasteridin sensitivitesi %53 iken plasebonunki %39.2'dir.

Bu Verilerin Önemi Nedir?

Açıkçası, çalışmanın kurgusundan kaynaklanan prostat kanseri tanısında ki çok ciddi önyargılar ve *PCPT*'deki yüksek grade'li hastalık bulgusu, ilacın gerçekten yüksek grade'e kaymaya neden olup olmadığı konusunda kafa karıştırmaktadır. Çalışmada ne böyle bir sonuç bekleniyordu, ne de kurgu bu sorunun cevabını vermeye uygun olarak hazırlanmıştı. Daha önce sunulan argümanlar, finasteridin hacim küçültmesi ile daha fazla kanser tanısı konulmasına neden olduğunu düşündürdü. Yanısıra PSA'nın

yüksek grade'li kanser tanısında daha iyi performans göstermesi de (finasterid grubunda yüksek PSA'ların çoğunluğunun plasebodakilere kıyasla daha yüksek oranda yüksek grade'li kanser tanısına götürmesi) daha yüksek grade'li kanser tanısı olasılığını artıran bir etken olarak karşımıza çıktı. Bunun tersine, plasebo grubunda yüksek prostat hacmi ve PSA'nın yüksek hacimli BPH dokusu tarafından seruma verilmiş olması, daha yüksek oranda yüksek grade'li kanser atlanmasına ve kür şansının kaybedilmesi-ne yol açıyor olabileceği tartışmasını gündeme getirmiştir.

PCPT çalışmasında 7 yıl süreyle finasterid tedavisinin kümülatif prostat kanseri insidansını %25 düşürdüğü (plasebo grubunda %24.4'den finasterid grubunda %18.4'e), ancak yüksek-grade'li kanserlerin oranında %25 artışa (sırasıyla %5.1'den, %6.4'e) neden olduğu saptandı. Çalışma sonucunda özetle finasteridin prostat kanseri riskini düşürdüğü, buna karşılık yüksek grade'li kanser saptanması olasılığını arttırdığı sonucuna varıldı. Prostat kanseri önlenmesi kavramına ilgi duyan, prostat kanseri için yüksek risk taşıdığı düşünülen ve alt üriner sistem semptomları belirgin olan bireylerde, yukarıda anlatılan koşullar açıkça tartışılmak koşulu ile, finasterid prostat kanseri gelişimini önleme aracı olarak önerilebilir.

Dutasterid

Dutasterid diğer bir alternatif 5αR inhibitörüdür. Halen devam etmekte olan "Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (**REDUCE**)" çalışması ile araştırılmaktadır. Dutasteride hem tip 1, hem de tip 2 5αR enzimini inhibe eden ikili etkiye sahiptir.²⁴ Bazı prostat tümörlerinde tip 1 5αR izoenzimin aşırı ifade edildiğini düşündüren kanıtlar mevcuttur.²⁵ Finasterid DHT aktivitesinin %67 – 76'sını suprese ederken, bu oran dutasterid ile %90 – 94'e ulaşmaktadır.²⁶

Dutasteridin BPH da etkinlik ve güvenirliliğini irdelemek üzere tasarlanan 3 çalışmanın verilerinin retrospektif analizi, bu ilacın protat kanseri insidansında azalmaya neden olduğunu göstermektedir.²⁷

Prostat Kanseri Sıklığının Dutasteride ile Azaltılması (REDUCE) Çalışması

REDUCE çalışması prostat kanseri gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireylerde ikili 5-R inhibitörü dutasteridin biopsi ile yakalanabilir prostat kanseri riskini azaltacağı hipotezini test etmek üzere tasarlanmış bir çalışmadır.²⁶ REDUCE, prostat kanseri açısından yüksek risk altındaki bireylerde günlük 0.5 mg dutasetridin etkinlik ve güvenirliliğini değerlendiren 4 yıllık uluslar arası, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü paralel-grup çalışmasıdır. Çalışmaya 50-75 yaş arasında PSA düzeyleri 2.5 – 10.0 ng/ml arasında değişen (50-60 yaş arası 2.5–10.0 ng/ml, >60 yaş 3.0–10.0 ng/ml) ve son 6 ay içinde en az bir negatif prostat biopsisi (6-12 kor) olan bireyler dahil edilmiştir. Birden fazla biopsi olanlar ile

prostat kanseri, atipik asiner proliferasyon (ASAP) ya da yüksek dereceli PIN tanısı alanlar, prostat hacmi >80 cc olanlar, prostat cerrahisi geçirenlerle, uluslararası prostat semptom skoru >25 olanlar çalışma dışında tutulmuşlardır. Randomizasyon sonrası 6 ayda bir PSA bakılmış ve olgulara 2. (18-24 ay arası) ve 4. (36-48 aylar arası) yıllarda TRUS eşliğinde biopsi yapılmıştır. Ayrıca klinik endikasyon olduğunda herhangi bir anda da biopsi yapılması planlanmıştır. Çalışmanın birincil son noktası biopsi ile saptanabilir prostat kanseri olup tanındaki Gleason skoru ikincil son noktalardan birini teşkil etmekteydi.^{26,28}

Çalışmada 8231 kişi randomize edilmiş olup (4125 plaseboya, 4105 dutasteride), patoloji teyidi ve tedavi sürekliliği nedeni ile 110 (%1.3) kişi dışlanmış ve çalışmanın etkinlik popülasyonu 8121 (%98.7) kişiden oluşmuştur.

Bulgular

6726 kişiye (% 82.8) en az bir biopsi yapılmış, 1516 kişide prostat kanseri (%22.5), 621 kişide ASAP veya HG-PIN (%9.2) saptanmıştır. 4589 kişide (%66.2) ise kanser ve ya ASAP veya HG-PIN saptanmamıştır. Prostat kanseri saptanan 1516 kişinin %93.6'sında kanser protokol gereği biopsilerde, % 6.4'ünde ise protokol dışı biopsilerde saptanmıştır.

4-yıllık çalışma süresince dutasterid tedavisi biopsi ile saptanabilir prostat kanserinde % 23 relatif risk azalmasına yol açmıştır (plasebo da 857, dutasteride de 659 kanser)($p<0.0001$). Dutasteride nin sağladığı relatif risk azalması yaş, aile öyküsü, IPSS skoru, prostat hacmi ve PSA değerlerine bağlı alt gruplarda da tutarlı olarak aynı düzeylerde bulunmuştur.

Gleason Skoru Dağılımı

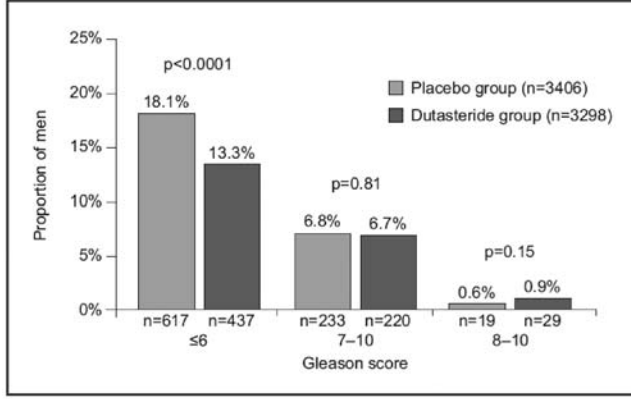
Çalışmada saptanan en düşük Gleason skoru 5 idi (Şekil 1). 4 yıllık çalışma süresince Gleason 7-10 tümör oranı dutasterid grubunda % 6.8, plasebo grubunda ise %6.7 idi. Gleason 8-10 tümör oranları ise dutasteride % 0.6, plaseboda % 0.9 idi. Gruplar arasında bu açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Gleason 7-10 için $p=0.81$, 8-10 için $p=0.15$).

PSA' nın Prostat Kanseri Tanısal Bir Test Olarak Kullanımı

Dutasterid tedavisi PSA'nın prostat kanseri tanısında sensitivite/spesifisite profilini arttırdı. ROC eğrisinde total PSA'nın çizgi altındaki alanı dutasteride plaseboya kıyasla daha yüksekti (0.617 ye karşılık 0.554, fark 0.064, $p<0.0001$). Yüksek dereceli kanser tanısı için (Gleason 7-10) yine dutasterid grubunda total PSA'nın alanı daha yüksekti (0.694'e karşılık 0.633, fark 0.061, $p<0.02$).

BPH Üzerine Etkisi

Dutasteridin akut üriner retansiyon ve BPH'ya bağlı cerrahi riskini önemli oranda azalttığı görüldü ($p<0.0001$).



ŞEKİL 1 ■ REDUCE çalışmasında plasebo ve dutasterid gruplarında prostat kanseri Gleason skoru dağılımı.

Yan Etki

Total yan etki oranı iki grup arasında farklı değildi (Tablo 4). İlaça bağlı yan etki dutasteride grubunda daha sık idi (% 22'ye karşılık % 15, p<0.0001). Ancak yan etkiye bağlı ilaç bırakılması çok küçük bir oranda gerçekleşti (dutasteridde % 4.3, plaseboda % 2.0, p<0.0001).

Sonuç

- Dutasteride biopsi ile saptanabilir prostat kanserini % 23 oranında düşürür.
- Alt gruplarda bu risk azalması tutarlı olarak aynı oranda mevcuttur.
- 4 yılda yüksek dereceli tümörlerde önemli bir artışa neden olmaz.
- PSA'nın tanısal değerini artırır.
- BPH semptomları üzerinde olumlu etkileri vardır.
- İyi tolere edilir.

REDUCE çalışmasının sonuçları 27 Nisan 2009 da Chicago' da düzenlenen AUA toplantısında sunuldu. Bu veriler henüz makale olarak yayınlanmadı ancak kısa sürede yayınlanmasını beklemek yanlış olmaz.

Prostat Kanserini Önlemek için Dutasteride Verilmeli mi?

Henüz yayınlanmamış ancak AUA ana salonunda açıklanmış veriler ışığında dutasteridin yüksek dereceli kanser gelişimi konusunda finasteride de olan çekinceleri taşımadığı yönündedir. Bu veriler ikili 5-R inhibitörü dutasteridin prostat kanseri riskini önemli oranda azalttığı, üstelik yüksek dereceli kanser riskinde artışa neden olmadığını göstermektedir. Bu arada dutasteridin Mayıs 2009 itibari ile hiçbir ülkede prostat kanserini önle-

TABLO-4 REDUCE çalışmasında yan etkilerin özeti

	Plasebo grubu (n=4126)	Dutasteride grubu (n=4105)	P değeri
Herhangi bir yan etki	%72	%73	0.11
Herhangi bir ciddi yan etki	%20	%18	0.02
Herhangi bir ilaca bağlı yan etki	%15	%22	<0.0001
Tedavinin sonlandırılmasına neden olan herhangi bir ilaca bağlı ciddi yan etki	%2.0	%4.3	<0.0001
Fatal yan etki	%1.8	%1.7	0.87
Tedavi gruplarının >%1'inde görülen yan etkiler			
Libido azalması	%1.6	%3.3	<0.05
Libido kaybı	%1.3	%1.9	<0.05
Erektile disfonksiyon	%5.7	%9.0	<0.05
Semen hacminde azalma	%0.2	%1.4	<0.05
Jinekomasti	%1.0	%1.9	<0.05

mek için ruhsatlı olmadığını anımsamakta yarar olduğu kanısındayım. Prostat kanseri önlemesi kavramına ilgi duyan, prostat kanseri için yüksek risk taşıdığı düşünülen ve alt üriner sistem semptomları belirgin olan bireylerde dutasterid prostat kanseri koruma aracı olarak önerilebilir.

Selenyum ve Vitamin E

Selenyum ve Vitamin E Kanseri Önleme Çalışması

(REDUCE) prostat kanserini önlemeyi hedefleyen randomize, plasebo kontrollü bir faz III çalışmadır.²⁹ Selenyum bir antioksidandır. Hollanda toplum çalışması sonuçları selenyum ile prostat kanseri arasında ters ilişki olduğunu düşündürmektedir.³⁰ Diyetle alınan miktarın belirteci olarak ayak tırnağında selenyum düzeyine bakılmış ve 58279 erkek ortalama 6.3 yıl boyunca izlenmiştir. Bu süre içinde 540 prostat kanseri saptanmıştır. Selenyum düzeyi en üst ondalıkta olanlarda prostat kanseri %31 azalmıştır. Sağlık çalışanları arasında yapılan bir başka çalışmada yine ayak tırnağında selenyum düzeyi ile ileri evre prostat kanseri arasında ters ilişki saptanmıştır.³¹ Bir diğer çalışma kanserin beslenme ile önlenmesi çalışmasıdır. Bu çalışma da 927 kişiye ortalama 7.5 yıl süre ile günde 200 µg selenyum verilmiş, çalışma sonunda relatif prostat kanseri riski 0.51 olarak bulunmuştur.³² Ancak, bu çalışmanın kontrol grubunda daha çok biopsi yapılması ve prostat kanserinde azalmanın tedavi öncesi selenyum düzeyi düşük olanlarla ve ilk PSA düzeyi 4.0 ng/ml olanlarla sınırlı olması gibi zayıflıklarından söz edilmektedir.^{32,33}

Alfa tokoferol, tokoferol ailesinin en kuvvetli antioksidanıdır ve Vitamin E olarak bilinir. Sebzeler, sebze yağları, kuruyemişler ve yumurta vi-

tamin E açısından zengin yiyecekler arasındadır. Antioksidanların hücre zedelenmesini engelleyerek kanseri önleyebileceği düşünülmektedir. Vitamin E nin prostat kanserinden ölümleri engellediği yönünde veriler mevcuttur. 145 bireyin dahil edildiği olgu-kontrol çalışmasında, serum α -tokoferol düzeyi en yüksek düzeyde olanlarda prostat kanseri düşük bulunmuştur. En yüksek ve en düşük ondalıklar arasında odds oranı 0.65 bulunmuştur.³⁴ 17 yıl izlem yapılan bir diğer çalışmada sigara içenlerde vitamin E düzeyinin düşük olması, prostat kanserinden ölüm riskinin daha yüksek olması ile ilişkili bulunmuştur.³⁵ 47780 erkeğin dahil edildiği toplum çalışmasında ise sigara içenlerde prostat kanserinden ölme riski yüksektir ve vitamin E desteği bu riski ortadan kaldırmaktadır.³⁶ Vitamin E'nin prostat kanseri üzerindeki etkisine yönelik bugüne kadar elde edilen en kuvvetli veriler "Alfa-Tokoferol, Beta Karoten Kanser Önleme Çalışmasından (ATBC) elde edilmiştir.³⁷ Bu çalışma, esasen belirtilen ajanların sigara içicilerde akciğer kanserinin önlenmesini araştırmayı amaçlamaktaydı. Prostat kanseri insidansı ikincil önemdeydi. Çalışmaya 50 – 69 yaş aralığında 29133 erkek dahil edildi. 6.1 yıl boyunca 50 mg α -tokoferol alanlarda prostat kanseri insidansı 100,000'de 17.8'den 11.7'ye düştü. Ancak, çalışmaya katılanların %99'u ya halen sigara içmekte ya da eski içiciydi. Bu nedenle sonuçların hiç sigara içmemiş olanlardaki etkisi hakkında bir şey söylemek olanaksızdır.

SELECT çalışmasında ABD, Kanada ve Porto Riko' dan toplam 427 katılımcı merkezden rektal muayenesi normal ve PSA $\leq$ 4ng/ml olan 50 yaş üzeri Afrika kökenli Amerikalı ve 55 yaş üzeri beyaz toplam 35533 erkek çalışmaya dahil edildi.³⁸ Çalışmaya hasta kabulü 2001'de başlayıp 2004'te sonlandırıldı. Denekler 200 mg selenyum, 400 mg α -tokoferol ve her ikisi birlikte olmak üzere 3 tedavi grubu ve bir plasebo olmak üzere 4 gruba bölündüler.²⁹ Çalışmada en az 7 yıl, en çok 12 yıl tedavinin sürdürülmesi amaçlandı. Asıl amaç olan prostat kanserinin, yıllık rektal muayene, PSA ölçümü ve uygun biopsilerle saptanması planlandı. SELECT çalışmasında diyetle selenyum ve vit E desteği ile prostat kanseri riskinde %25 azalma gerçekleşmesi öngörüldü.

15 Eylül 2008 de bağımsız veri ve güvenlik izleme komitesi toplanarak o ana kadar olan verileri gözden geçirdi. Veriler bir çok açıdan sürprizlerle doluydu. Selenyum ve vitamin E alanlarda plasebo alanlara kıyasla kanser sayısı açısından bir fark saptanmadı.³⁸ Ancak sürpriz şekilde sadece vitamin E alanlarda prostat kanseri, sadece selenyum alanlarda da diabetes mellitus oranları daha yüksek bulundu. Gerçi veriler istatistik öneme ulaşmıyordu ancak kanıtlanmış olmamakla birlikte göz ardı edilemeyeceğinden deneklerin bu ajanları almayı kesmeleri istendi. Ancak bu olguların izlenmesinin sürdürülmesi kararlaştırıldı. JAMA dergisinin 7 Ocak 2009 sayısında SELECT çalışmasının bu verileri yayınlandı.³⁸ Gruplara göre prostat kanseri sayı ve oranları:

Bağımsız veri ve güvenlik izleme komitesi 5.5 yıl selenyum ve vitamin E alınmasının prostat kanserini önlemediğini saptadılar. Vitamin E alanlarda prostat kanseri, selenyum alanlarda diabetes mellitusun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da yüksek bulunması, kanıtlanmış bir riski tanımlamaz. Veriler şansa bağlı da olabilir.

Plasebo ve plasebo grubu:	5 yılda % 4.36 Prostat kanser insidansı
Vitamin E ve selenyum plasebo grubu:	5 yılda % 4.93 Prostat kanser insidansı
Selenyum ve vitamin E plasebo grubu:	5 yılda % 4.56 Prostat kanser insidansı
Selenyum ve vitamin E grubu:	5 yılda % 4.56 Prostat kanser insidansı

Toremifene

Selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Prostat kanseri patogenezini önleyebileceği düşünülmektedir. Fare modelinde androjen dışı yollarla prostat kanserini önleyebileceği gösterilmiştir.³⁸ HGPIN’li erkeklerde yapılan bir klinik çalışma ile prostat kanserini önleyici etkisi test edilmiştir.⁴⁰ Bu randomize, plasebo kontrollü, klinik çalışmaya HGPIN’li 514 hasta dahil edilmiş olup, 1 yılda prostat kanseri insidansında azalma sağlamış, 20 mg dozu da toksisite açısından plaseboya yakın bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar 12 ay süre ile 20, 40, 60 mg toremifene ve plaseboya randomize edilip, 6 ve 12. aylarda biopsi tekrarlanmıştır. 20 mg toremifen grubunda prostat kanseri tanısı %24.4 iken, plasebo grubunda bu oran %31.2 bulunmuştur ($p<0.05$). Yazarlar bu ilaç ile 100 erkekte bir yılda 6.8 prostat kanserinin önlendiğini hesaplamaktadırlar. Halen daha büyük ölçekli, çok merkezli randomize faz III çalışma ile 20 mg toremifene prostat kanserini önleme açısından araştırılmaktadır.

Diğer Ajanlar

İdeal önleyici ajanın ucuz, nontoksik ve oral alım sonrası biyoyararlanımının iyi olması istenir. Sayısız epidemiyolojik, in vitro ve erken klinik çalışmada prostat kanserini önleme potansiyeli olduğu varsayılan çok sayıda düşük toksisiteli ajan ortaya konulmuştur. *Genistein, likopen, çay polifenoller, omega-3 yağ asitleri* bunlardan bazılarıdır.⁴¹ Gelecekte bu ajanları test eden klinik çalışmaların başlatılması şaşırtıcı olmayacaktır. Prostat kanseri transgenik fare modeli (*TRAMP*) gelecekte faz III çalışmaları başlatmak için potansiyel ajanların test edilebileceği iyi bir modeldir.⁴² Bu modelde insandaki hastalığın heterojenliğini taklit eden ve lenf nodu, akciğer ve nadiren böbreklere metastaz yapan prostat kanseri gelişir. Bugüne kadar TRAMP modelinde çalışılan ve elde edilen veriler şunlardır:

Celecoxib prostat karsinogenezini geciktirir, primer tümör boyutunu düşürüp metastazı engeller.⁴³

*Yeşil çay polifenoller*⁴⁴ ve *doxazosin*⁴⁵ primer tümörün büyümesini yavaşlatır ve metastazları tam olarak inhibe eder.

Soya fasulyesinden elde edilen *genistein* kötü diferansiye karsinoma insidansını düşürür.⁴⁶

Kanser insidansını ve sağkalımını amaçlayan çalışmalar binlerce denek ve çok uzun yıllar gerektirebilir. PSA ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi biyolojik belirteçler, daha küçük ölçekli ve kısa süreli çalışmalarda son nokta tanımlayıcısı rolü üstlenerek, büyük ve randomize faz III çalışmaları hak edecek ajanların tanımlanmasına katkı sağlayabilirler. Burada sorun güvenilir ölçüm yöntemlerine sahip olup, hastalığın seyrini ortaya koyabilecek biyolojik belirteçleri ortaya çıkarabilmektir. 3-6 ay süreli günde 2 kez 100 mg soya isoflavon ile prostat kanserli 41 erkekte yapılan faz II çalışmada PSA artış hızı düşmüş, hormon duyarlıların %83'ünde, hormon dirençlilerin ise %35'inde PSA stabilizasyonu sağlanmıştır.⁴⁶ Yeni tanı konulan prostat kanserli erkeklerde yapılan faz II çalışmada ise *likopenin* PSA, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve konneksin-43 ifadesi ile, prostatektomi spesmenlerinde HGPIN ve tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸

Sonuç

Günümüzde uzun süreli prospektif faz III çalışma ile prostat kanseri insidansını azalttığı gösterilen ajanlar finasterid ve dutasteriddir. Devam etmekte olan alternatif ajanların etkinliğini gösteren çalışmaların sonuçları yayınlanana kadar prostat kanserinin önlenmesi konusuna ilgi duyan erkeklere PCPT ve w çalışmalarından söz edilmeli ve iki çalışmanın da bulgularına ilişkin tartışmalar da açıkça anlatılmalıdır.

Halk sağlığı açısından genel topluluğa bir ilacı önermek o topluluğu ilacın bilinen ve bilinmeyen ciddi yan etkileri ile baş başa bırakmak anlamı taşıyabilir. Böylece nadiren de olsa görülebilecek ciddi medikal komplikasyonlar beklenen yararı gölgeleyebilir.

Finasterid'in seksüel yan etkileri ciddi oranda yüksektir. Dutasteridde bu oran ihmal edilemez düzeydedir. Bu sorun belki her iki ajanın üriner fonksiyonlardaki olumlu etkileri ile maskelenmektedir. Ancak seksüel fonksiyonlarda olumsuz etkiler çok ciddi bir sorundur. Bu nedenle bu ajanlar **septomatik BPH'sı olan ve aynı zamanda yüksek oranda prostat kanseri riski taşıyan kişiler için uygun bir seçenek olabilir.**^{15,16,23}

Maliyet gözardı edilmemesi gereken bir diğer konudur. Prostat kanserini önlemek amacıyla kullanım çok uzun yıllar sürdürülmesi gereken bir eylem olacaktır. Maliyeti değerlendirirken önlenen kanserin neden olacağı gider nasıl hesaplanacaktır?

Halen sonuçlanmış iki faz III çalışma sonunda etkinliği gösterilmiş ajanlar finasterid ve dutasteriddir. Peki, prostat kanserini önlemek için her erkeğe bu ajanlar önerilmeli mi? Muhtemelen **HAYIR**. Bununla beraber, yüksek gradeli PIN yada ASAP saptananlar ve kuvvetli aile öyküsü olanlar gibi kanser gelişme riski yüksek olarak değerlendirilenler bu ilaçların potansiyel etki ve yan etkileri konusundan aydınlatılmalıdır. Bu ilaçları prostat kanserini önlemek için güvenle ve rutin olarak önermeden önce daha çok çalışma yapılması gerektiğini belirtmekte yarar vardır.⁴⁹

Kaynaklar

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*, 55:10-30, 2005.
2. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 349:215-24, 2003.
3. Steers WD. 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology*, 58:17-24, 2001.
4. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 α -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 172:1399-403, 2004.
5. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, et al. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med*, 291:944-9, 1974.
6. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5 α -reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol*, 198:51-9, 2002.
7. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, et al. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 α -reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 75:1022-6, 1992.
8. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Otoman courts. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:4324-31, 1999.
9. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *British Journal of Cancer*, 80:930-4, 1999.
10. Gormley GJ. Finasteride: a clinical review. *Biomed Pharmacother*, 49:319-24, 1995.
11. Foley CL, Kirby RS. 5 α -reductase inhibitors: what's new? *Curr Opin Urol*, 13:31-7, 2003.
12. Geller J. Effect of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab*, 71:1552-5, 1990.
13. McConnell JD, Wilson JD, George FW, et al. Finasteride, an inhibitor of 5 α -reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 74:505-8, 1992.
14. Uygun MC, Arık AI, Altuğ U, et al. The effects of the 5 α -reductase inhibitor finasteride on serum levels of gonadal, adrenal and hypophyseal hormones and its clinical significance: A prospective clinical study. *STEROIDS*, 63: 208-213, 1998.
15. Prahalada S, Tarantal AF, Harris GS, et al. Effects of finasteride, a type 2 5- α -reductase inhibitor, on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Teratology*, 55:119-31, 1997.
16. Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*. 54:670-8, 1999.
17. Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms Research Group. Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo

- over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *J Urol*, 180:1030-2, 2008.
18. Wang LG, Liu XM, Kreis W, et al. Down-regulation of prostatespecific antigen expression by finasteride through inhibition of complex formation between androgen receptor and steroid receptor-binding consensus in the promoter of the PSA gene in LNCaP cells. *Cancer Res*, 57:714-9, 1997.
 19. Etzioni RD, Howlader N, Shaw PA, et al. Long-term effects of finasteride on prostate specific antigen levels: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol*, 174:877-81 2005.
 20. Feigl P, Blumenstein B, Thompson I, et al. Design of the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). *Control Clin Trials*, 16:150-63, 1995.
 21. Unger JM, LeBlanc M, Thompson IM, et al. The person-years saved model and other methodologies for assessing the population impact of cancer-prevention strategies. *Urol Oncol*, 23:246-53,2004.
 22. Thompson IM, Brand TC, Goodman P, et al. Chemoprevention of Prostate Cancer Part I: Chemoprevention Overview, Preventive Strategies and Agents, and Ongoing Phase 3 Clinical Trials. AUA Update series 2007, Volume 26, Lesson 20.
 23. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol*,172:1314-7,2004.
 24. Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, et al. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther*, 282: 1496-502,1997.
 25. Thomas LN, Douglas RC, Vessey JP, et al. 5alpha-reductase type 1 immunostaining is enhanced in some prostate cancers compared with benign prostatic hyperplasia epithelium. *J Urol*, 170: 2019-25. 2003.
 26. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol*, 172: 1314-7. 2004.
 27. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 60: 434-41,2002.
 28. Thorpe JF, Jain S, Marczylo TH, et al. A review of phase III clinical trials of prostate cancer chemoprevention *Ann R Coll Surg Engl*, 89: 207-211,2007.
 29. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J Urol*, 166: 1311-5,2001.
 30. van den Brandt PA, Zeegers MPA, Bode P, et al. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12: 866-71,2003.
 31. Yoshizawa K, Willett W, Morris S, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 90: 1219-24,1998.
 32. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int*, 91: 608-12,2003.

33. Moyad MA. Selenium and vitamin E supplements for prostate cancer: evidence or embellishment? *Urology* 59 (Suppl 1):9–19,2002.
34. Helzlsouer KJ, Huang H-Y, Alberg AJ, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 92:2018–23,2000.
35. Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, et al. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. *Int J Cancer*, 66:145–50,1996.
36. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8:893–9,1999.
37. Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, et al. The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7:335–40,1998.
38. Lippmann SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 301: 39–51, 2009.
39. Steiner MS, Raghow S and Neubauer BL: Selective estrogen receptor modulators for the hemoprevention of prostate cancer. *Urology*, 57:68,2001.). *JAMA*, 301: 39–51, 2009.
40. Price D, Stein B, Sieber P et al: Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial. *J Urol*, 176:965,2006.
41. Thorpe JF, Marczylo TH, Steward WP, et al. Prostate cancer chemoprevention: potential targets/promising agents. *Urol Cancer Abstr*, (23):2–8,2005.
42. Greenberg NM, DeMayo F, Finegold MJ, et al. Prostate cancer in a transgenic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:3439–43,1995.
43. Gupta S, Adhami VM, Subbarayan M, et al. Suppression of prostate carcinogenesis by dietary supplementation of celecoxib in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Res*, 64:3334–43,2004.
44. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, et al. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:10350–5,2001.
45. Chiang CF, Son EL, Wu GJ. Oral treatment of the TRAMP mice with doxazocin suppresses prostate tumor growth and metastasis. *Prostate*, 64: 408–18, 2005.
46. Mentor-Marcel R, Lamartiniere CA, Eltoum IE, et al. Genistein in the diet reduces the incidence of poorly differentiated prostatic adenocarcinoma in transgenic mice (TRAMP). *Cancer Res*, 61:6777–82,2001.
47. Hussain M, Banerjee M, Sarkar FH, et al. Soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer*, 47:111–7,2003.
48. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, et al. Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10:861–8,2001.
49. Scardino PT. Should finasteride be prescribe to prevent prostate cancer? Prostate cancer symposium 2006: A multidisciplinary approach. *Proceedings*. Sayfa 39.



Prostat Biyopsisi: Bir Üroloji Uzmanının Bilmesi Gerekenler

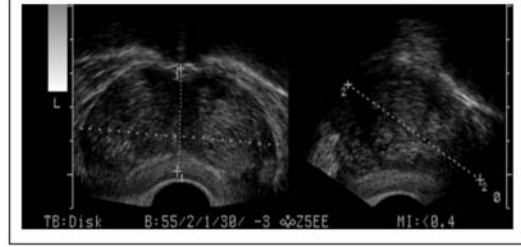
Dr. Murat Bozlu

Özet

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olup, üroloji uzmanlarının ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Tanı için kullanılan standart yöntem prostat biyopsisidir. Parmakla rektal muayenesi şüpheli ya da PSA değeri yüksek olanlara biyopsi endikasyonu konulmakta ve genellikle poliklinik şartlarında transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda yapılmaktadır. Prostat biyopsisi, hasta hazırlığı (antibiyoetik profilaksisi, bağırsak hazırlığı, antikoagülan kullanımı gibi), yapılış tekniği (örnek sayısı ve yeri), alınan materyallerin patolojiye gönderilmesi, patologlar tarafından raporlanması ve mevcut raporun üroloji uzmanı tarafından yorumlanması gibi birçok aşama gerektirir. Prostat kanseri oranları alınan örnek sayısına göre değişiklikler gösterdiği için, prostat biyopsileri standart 6 kor biyopsiyi temel almakla beraber, günümüzde daha fazla sayıda kordan ve çok değişik lokalizasyonlardan yapılan biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. Biyopsilerinde kanser saptanmayan fakat kanser riski devam eden olgularda tekrar biyopsiler gerekebilir. Patoloji raporunda kanserin Gleason skoru, miktarı, lokalizasyonu ve perinöral ya da seminal vezikül invazyonu hakkında bilgi verilmesi önem taşımaktadır. Çünkü bu bilgiler klinik ve biyokimyasal verilerle birleştirildiğinde tümörün klinik davranışı hakkında yorum yapılmasını sağlayarak, yapılacak tedavi yaklaşımları için de yol gösterici olacaktır.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biri olup, histopatolojik tanı prostat biyopsileriyle konulmaktadır.¹ Serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri yüksek olan ya da parmakla rektal muayenesinde şüphe saptanan olgularda prostat biyopsisi endikasyonu konulmakta ve biyopsi ultrasonografi kılavuzluğunda yapılmaktadır.² Prostat kanserinin doku tanısı için daha önceleri açık biyopsiler, iğne aspirasyonu, parmak kılavuzluğunda biyopsi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Modern problemlerin geliştirilmesiyle beraber transrektal ultrasonografi (TRUS); zonal anatomi hakkında bilgi vermesi, periprostatik dokuların incelenmesi, biyopsi sırasında kullanılan iğnenin izlenmesi, prostat içindeki lezyonların görüntülenmesi ve değişik odaklardan biyopsi alınmasına olanak vermesi nedeniyle sık kullanılmaktadır (Şekil 1).

Hodge ve arkadaşları tarafından 1989'da tanımlanan ve TRUS kılavuzluğunda yapılan sistematik 6 kor biyopsi yöntemi, günümüzde kulla-



ŞEKİL 1 ■ Prostatın transrektal ultrasonografik görüntüsü.

nılan birçok protokolün temelini oluşturmaktadır.³ Sıklıkla poliklinik şartlarında yapılan prostat biyopsilerinde temel bazı prensipler aynı olmakla beraber; işlem öncesi hasta hazırlığı ve yapılış tekniğiyle ilgili farklı uygulamalar yapılmaktadır.⁴⁻⁹

Yüksek PSA'lı Hastalarda Hemen Biyopsi Yapalım mı?

Günümüzde prostat biyopsisi yapılanların büyük bir bölümünü PSA değeri yüksek olgular oluşturmaktadır. Daha önceleri PSA üst sınır değeri 4 ng/ml iken; bu değer Catalona ve arkadaşları tarafından 2.5 ng/ml ve Schroder ve arkadaşları tarafından da 3 ng/ml olarak önerilmektedir.^{10,11} PSA'nın özgüllüğü sınırlı olup, pozitif öngörüsü <4, 4.1-10 ve >10 ng/ml değerleri için sırasıyla %10, 25 ve 50-60 civarındadır.¹² Prostatitler, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve üriner enfeksiyonlar gibi kanser dışı olaylar da PSA'yı yükseltebilmektedir. Ejakülasyon, 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve prostatik manipülasyonlar da (kateterizasyon, sistoskopi ve prostatik masaj gibi) PSA değerinde değişiklikler yapabilmektedir. Bu hasta gruplarında en büyük sorun kime biyopsi yapılması gerektiğine karar verilmesi ve negatif biyopsi oranlarının azaltılmasıdır. Bu amaçla da PSA dansitesi, PSA velositesi, serbest /total PSA oranları ve yaşa özgü PSA değerleri gibi PSA deriveleri kullanılabilir.¹³

Yüksek PSA'lı hastaların bir kısmında PSA tekrarı yapıldığında, PSA değeri ilk ölçümden daha düşük ve hatta normal değerlerde olabilir.^{14,15} Parmakla rektal muayenesi normal olup PSA'sı yüksek olan (<50 ng/ml) 101 hastaya PSA tekrarı yapıldığında, bunların 35'inde PSA değeri normal bulunmuştur.¹⁴ Bu hastaların %23'ünde 2 yıllık takiplerde PSA normal seyretmiştir. PSA tekrarı hala yüksek saptanan hastaların 28'inde prostat kanseri saptanırken; kanser saptanmayanların yarısında 2 yıllık takiplerde PSA normale dönmüştür. PSA değeri 3-19.9 ng/ml arasında saptanan 4102 kişide, tekrar PSA ölçümlerinde %20 düşüş olduğunda prostat kanseri gelişme riskinin daha az olduğu ve bu uygulamanın 60 yaş ve altındakiler için yararlı olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Çalışmadaki bu sonuç-

lara rağmen; PSA tekrarı yapılan hastalarda elde edilen hiçbir değerde prostat kanserinin ekarte edilemeyeceği vurgulanmaktadır. Çünkü normal kabul edilen PSA değerlerinde de kanser saptanabilir.

Antibiyotik Verilmesi ve Biyopsiden Kaçınmak

Tartışmalı olmakla beraber, üroloji uzmanlarının bir kısmı parmakla rektal muayenesi normal yüksek PSA'lı hastalara rutin olarak antibiyotik vermektedir. Ülkemizde yapılan bir ankette, bu uygulamayla olguların yaklaşık %30'unda biyopsi yapmaktan vazgeçildiği bildirilmiştir.⁸ Prostatik enflamasyonların PSA'yı yükselten faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. PSA değeri 4-10 ng/ml, parmakla rektal muayenesi normal ve prostatik sekresyonunda enflamasyon bulunanlarda yapılan antibiyotik tedavisiyle olguların %80'inde PSA değeri düşmüştür.¹⁶ Baltacı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PSA değeri 4-10 ng/ml ve parmakla rektal muayenesi normal olan 100 hastaya 20 gün ofloksazin 400 mg/gün verilmiş ve sonrasında PSA tekrarı yapılmıştır.¹⁷ Hastaların hepsine PSA 4ng/ml altına düşenler dahil, biyopsi yapıldığında %23'ünde prostat kanseri saptanmıştır. Prostat kanseri olan ve olmayan hastaların hepsinde serbest PSA, toplam PSA ve PSA dansitesi düşmüştür. Öte yandan PSA değeri 4ng/ml altına düşen 17 olgunun 5'inde kanser saptanmıştır. Bu çalışma, antibiyotik tedavisi sonrası PSA'nın 4 ng/ml'nin altına düşmesine rağmen; prostat kanseri riskinin devam ettiğini ve asemptomatik hastalarda PSA değerini düşürmek için antibiyotik verilmesinin doğru bir yöntem olmadığını göstermektedir. Semptomatik enfeksiyonu olan, parmakla rektal muayenesi normal ve laboratuvar bulgularıyla enfeksiyonu kanıtlanan hastalarda hemen PSA bakılması uygun bir yöntem gibi görünmemektedir. Enfeksiyonu olan hastalarda zaten antibiyotik tedavisi verileceği için, hemen PSA istemek yerine önce enfeksiyonun tedavisi ve daha sonra PSA bakılması olayı daha az karmaşık hale getirecektir. Böylece hem gereksiz PSA tekrarı olmayacak hem de biyopsi kararı doğru zamanda verilecektir.

Enfektif Komplikasyonlar ve Antibiyotik Profilaksisi

Biyopsi kararı verilen hastalarda işlem sonrası olası enfektif komplikasyonları önlemek için yapılan antibiyotik profilaksisiyle, biyopsi kararı vermeden önce PSA'yı düşürmek ve biyopsiden kaçınmak için verilen antibiyotik tedavisi farklı kavramlar olup birbiriyile karıştırılmamalıdır. Prostat biyopsisi yapıldıktan sonra asemptomatik bakteriüri, bakteriyemi, ateş ve hatta sepsise giden komplikasyonlar gözlenebilir. Bu nedenle prostat biyopsisi yapılacak hastalarda antibiyotik profilaksisi genel kabul gören ve çoğu merkez tarafından uygulanan bir yöntemdir.⁴⁻⁹ En sık gözlenen mikroorganizmalar E.coli, k.pneumonia, P.aeruginosa ve enterokoklardır. Biyopsiye bağlı enfektif komplikasyonları önlemek için yapılan antibiyotik profilaksisi konusunda fikir birliği olmasına rağmen; hangi anti-

biyotiğin, ne kadar süre ve hangi dozda kullanılacağına dair ortak bir görüş yoktur.¹⁸ Bunun en büyük nedenlerinden biri de, konuyla ilgili genel kabul gören bir kılavuzun olmamasıdır. Ülkemizde ve diğer ülkelerdeki merkezlerde 10'un üzerinde antibiyotik 20'nin üzerinde protokolle uygulanmaktadır.⁴⁻⁹ Florokinolonlar, tinidazol, ko-trimoksazol, sefalosporinler, karbenisillin, piperasillin, tazobaktam, metronidazol ve netilmisin değişik dozlarda tek başına ya da kombine olarak etkilidir. Penetrasyonu ve verildikten sonra prostat içindeki konsantrasyonu nedeniyle en sık kullanılan antibiyotiklerden biri florokinolonlardır. Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalar, florokinolonların kullanılmasıyla beraber, enfektif komplikasyonların %25'ten %1-8'e düştüğünü göstermektedir.¹⁹ İlgili mikroorganizmalara etkili olduğu bilinen florokinolon grubu antibiyotiklerden en sık kullanılanı siprofloksazindir.

Antibiyotiklerin zamanlaması konusunda değişik görüşler mevcuttur. Bakterilerin biyopsiden hemen sonra kan akımına karıştığı bilindiğinden dolayı, etkili bir profilaksiste antibiyotiğin kanda pik yaptığı sürelerin de bilinmesi gerekmektedir. Siprofloksazin oral yolla alındıktan 0.5-2 saat sonra kanda pik yaptığı için kanıta dayalı incelemelerde biyopsiden önce tek doz verilmesi önerilmektedir.¹⁸ Geniş spektrumlu olması nedeniyle sık ve uzun süreli kullanılması, florokinolonlara karşı direnç gelişimini artırmıştır. Prostat biyopsilerinden sonra görülen enfektif komplikasyonların yarısında florokinolon direnci olduğu ve bu durumlarda kültür sonucu çıkana kadar barsak florasına etkili başka antibiyotiklerin kullanılması gerektiği bildirilmektedir.¹⁹

Biyopsi Öncesi Bağırsak Hazırlığı

Biyopsi öncesi bağırsak hazırlığı ve özellikle lavman yapılması birçok merkez tarafından uygulanan bir yöntemdir. Literatürdeki anketlerde uygulama yapma oranı %15 ile %80 arasında değişmektedir.⁴⁻⁹ Bu işlemin ana amacı rektumu temizleyerek ultrasonografiyle net bir görüntü sağlamak ve enfektif komplikasyonları azaltmaktır. Rektum temizliğinin ultrasonografik görüntüyü etkilediğine dair bir çalışma olmadığı gibi, enfektif komplikasyonlarla ilişkisini gösteren çalışmalar da tartışmalıdır.² Bilimsel kanıtı olmamakla beraber bu konudaki yaklaşımı, prostat biyopsisini yapan kişinin tecrübesi ve alışkanlıkları belirlemektedir.

Antikoagülan Kullananlarda Biyopsi Hazırlığı

Biyopsi yapılan hastalarda gözlenen önemli komplikasyonlardan biri de kanamadır. Bu nedenle biyopsi öncesinde hastaların kullandığı ilaçların ve özellikle de antikoagülan/antiplatelet ajanların sorgulanması önem taşımaktadır. Genellikle aspirin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve antikoagülanların işlemden 7-10 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Kanama komplikasyonları yönünden klopidogrel ve warfarin kullananlarda bi-

biyopsi yapılmadan önce international normalized ratio (INR) değerleri görülmelidir. INR normalde 0.9-1.1 arasındadır. Bu hasta grubunda biyopsi yapılmadan önce, antikoagülan ajanların verilme endikasyonları incelenmeli ve yarar/zarar analizi yapılarak devam edilmesi, kesilmesi ya da doz azaltılmasına karar verilmelidir.

Prostat Biyopsisi Sırasında Ağrı ve Önlenmesi

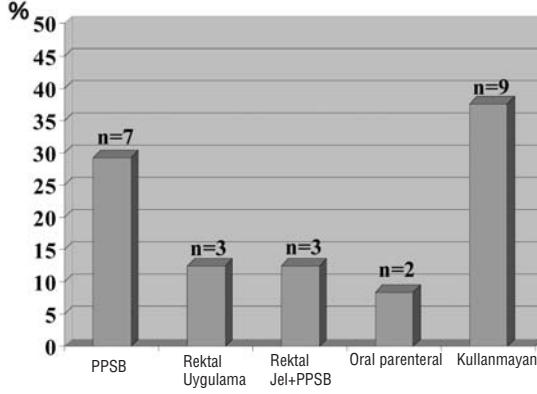
Prostat biyopsisi yapılan hastaların kayda değer bir bölümü işlem sırasında orta ve şiddetli derecede ağrı hissettiğini bildirmektedir. Hastalar genellikle ultrason probunun girişi sırasında, ultrason probuna pozisyon verilirken ve biyopsi iğnesi nedeniyle ağrı duymaktadırlar. Ağrı eşiği kişilere göre değişken olup, işlem sırasındaki ağrı düzeyi de kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Ağrı hissi biyopsi yapılan genç hastalarda daha fazla sorun yaratmakta ve bu nedenle hastaların üçte biri olası ikinci biyopsiyi reddetmektedir.²⁰ Son yıllarda biyopside alınan kor sayılarının artması, tekrar biyopsi gerekliliği ve hastaların bundan dolayı hissedeceği ağrı ve rahatsızlık hissini artırması nedeniyle ağrıyı giderici birçok yöntem gündeme gelmiştir^{8,21} (Tablo 1).



TABLO-1 Prostat biyopsilerinde sık kullanılan analjezi/anestezi yöntemleri.

1. Genel etkili ajanlar
Sedoanaljezi: Fentanil, midazolam, tramadol, meperidin
Non steroid antiinflamatuar ajanlar: Ketorolak, diklofenak
Entonox®
2. Lokal Ajanlar
İntrarektal jeller
Periprostatik enjeksiyonlar
3. Kombine yöntemler

Analjezi/anestezi yönteminde hedef hastanın hiç ağrı duymaması veya işlemi tolere edebilecek kadar ağrı duymasıdır. Poliklinik şartlarında uygulanan biyopsi işlemindeki ağrı için hastayı riske atmayan, ciddi yan etkisi olmayan, etkili ve ucuz bir yöntem gerekmektedir. Genel anestezi her türlü girişimin ağrısız olarak yapılmasını sağlayan bir yöntemdir. Prostat biyopsileri genellikle hastaneye yatırılmadan yapıldığı için, biyopsi yapılacak her hastaya genel anestezi vermek uygun değildir. Çünkü genel anestezinin de kendine göre riskleri vardır. Yapılan çalışmaların çoğunda analjezi/anestezi kullanılan hastalarda, kullanılmayanlara göre ağrı daha az olmaktadır. Konforlu bir biyopsi işlemi için analjezi/anestezi yöntemlerinden birinin kullanılması önerilmekte olup, ülkemizde de bu amaçla çeşitli yöntemler uygulanmaktadır (Şekil 2).



ŞEKİL 2 ■ Ülkemizde 24 merkezde prostat biyopsisindeki ağrı için kullanılan yöntemler (PPSB: Periprostatik sinir blokajı, n: merkez sayısı).⁸

Ağrı toplumlara göre de değişkenlik gösteren bir histir. Kişiler arası ağrı eşiği farklı olduğu için, prostat biyopsileri sırasında kullanılan analjeziklerin dozları da farklılıklar gösterebilir.²² Ağrı oluşturabilecek uygulamalarda, işlem öncesinde yapılan deneysel ağrı çalışmalarıyla hastaların olası hissedebilecekleri ağrı şiddeti belirlenebilmektedir. Biyopsi öncesinde modifiye turnike testi yapılarak deneysel ağrı oluşturulan hastalarda, ağrı skorlarının biyopsi sırasında hissedilen ağrıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.²³ Bu şekilde deneysel ağrı modelleri kullanılarak, prostat biyopsisi için hastaya uygun analjezi/anestezi yöntemi ve ilaç doz ayarlaması yapılabileceği düşünülmektedir.

Genel etkili ajanlar: Fentanil veya midazolamla sedasyon oluşturularak yapılan çoklu biyopsilerin hastalar tarafından iyi tolere edildiği bilinmektedir.²⁴ Rutin her hastaya önerilmemektedir. Bu yöntemler sıklıkla ağrı nedeniyle ilk biyopsisi tamamlanamayan, daha önce biyopsi yapılmış fakat ağrı nedeniyle tekrar biyopsiyi reddeden ya da normalden fazla sayıda parça alınması gereken olgularda tercih edilebilir.

Tramadol opioid ve nonopioid özellikleri olan, morfinden on kat daha az potent, santral etkili sentetik bir analjeziktir. Tramadol ve periprostatik sinir bloğunun karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmada, tramadolun plaseboda üstün fakat periprostatik sinir bloğundan farklı olmadığı gösterilmiştir.²⁵ Tramadol veya sentetik opioid olan meperidinin periprostatik sinir bloğuyla kombine edildiği başka bir randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmada, analjezik kullanmanın plaseboda farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.²⁶

Non steroid antienflamatuar ajanlarla yapılan çalışmalarda, ketorolak ve diklofenak verilen hastaların analjezi yapılmayan ya da plasebo kullanılanlardan daha az ağrı duyduğu gösterilmiştir.²¹

Entonox® (nitroz oksit %50 + oksijen %50) inhalasyon yoluyla uygulanan bir anestezi ajanıdır. Özellikle acil servislerde ve minör cerrahi girişimlerde kullanılmaktadır. İnhalasyonla birlikte 3 dakika içerisinde analjezik etkisi oluşmakta ve kesildikten sonra yaklaşık 4 dakikada etkili kaybolmaktadır. Prostat biyopsisi yapılan hastalarda kısa sürede ve etkili bir analjezi sağladığı bildirilmiştir.²⁷ Her merkezde rutin bulunmayan bir ajan olup, poliklinik şartlarında uygulanması tartışmalıdır.

Lokal etkili ajanlar: Anorektal patolojilerin çoğunda lokal anestezi sağlayan jellerin rutin kullanımı kabul görürken; prostat biyopsilerindeki ağrıya olan etkisiyle ilgili sonuçlar tartışmalıdır.^{28,29} Plasebo kontrollü bir çalışmada biyopsi öncesinde %2 lidokain jel kullanılmasının ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.²⁸ Bunun aksine randomize çift kör bir çalışmada, %2 lidokain jel ile plasebo olarak kullanılan lubrikan uygulanan hastaların ağrı skorları arasında fark gözlenmemiştir.²⁹ Yapılan karşılatırmalı çalışmaların çoğu, intrarektal jel uygulamasının periprostatik blokajdan daha az etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.²¹

Periprostatik sinir blokajı, prostat biyopsileri sırasındaki ağrıyı azaltmak için en sık kullanılan yöntemlerden biridir.^{8,21} Bu teknikte, prostatik pleksus liflerinin geçtiği prostat ve seminal vezikül bileşkesine anestezi madde infiltrasyonu uygulanmaktadır. Değişik lokalizasyonlara değişik miktarlarda anestezi madde infiltrasyonları tarif edilmiştir. Başlangıçta Nash ve arkadaşlarının uygulamasında, prostat tabanı ve seminal vezikül bileşkesinin iki tarafına lidokain enjeksiyonu yapılmıştır.³⁰ Daha sonra bu yöntem Soloway ve Öbek tarafından tekrar geliştirilmiş ve prostat apeksine ya da prostat tabanı ile apeks arasına enjeksiyonlar gibi modifikasyonlar yapılmıştır.³¹ Özellikle çok parça alınan biyopsiler için geliştirilen bir teknikle; her iki taraftaki pleksusa, genitoüriner diaframa ve rektal duvarla prostat bileşkesine yapılan lidokain enjeksiyonunun etkili bir analjezi sağladığı gösterilmiştir.³² Periprostatik sinir blokajında kullanılan enjeksiyon materyalinin miktarı da yapılış tekniği kadar önem taşımaktadır. Ağrı kontrolünü etkili bir şekilde sağlayacak optimum lidokain dozunu belirlemek için yapılan bir çalışmada, 10 ml %1 lidokainin düşük dozlardan daha etkili analjezi sağladığı bildirilmiştir.²²

Prostat biyopsisi uygulanan merkezlerin çoğunda kişisel tecrübeye göre anestezi/analjezi yöntemi belirlenmektedir. Ağrıyı önlemek için yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde, periprostatik sinir blokajının en etkili yöntemlerden biri olduğu görülmektedir. Özel hazırlık gerektirmemesi, biyopsiden hemen önce yapılabilmesi, çoğu merkezde bulunabilmesi, ciddi yan etkilerinin olmaması ve intrarektal ajanlar gibi diğer yöntemlerle beraber uygulanabilir olması önemli avantajlarıdır. İnjektion yapılan bölgelerde oluşan skar sinir koruyucu radikal prostatektomiye zorlaştırmamakta ve ameliyat sonrası inkontinans veya erektil disfonksiyon oranlarını artırmamaktadır.

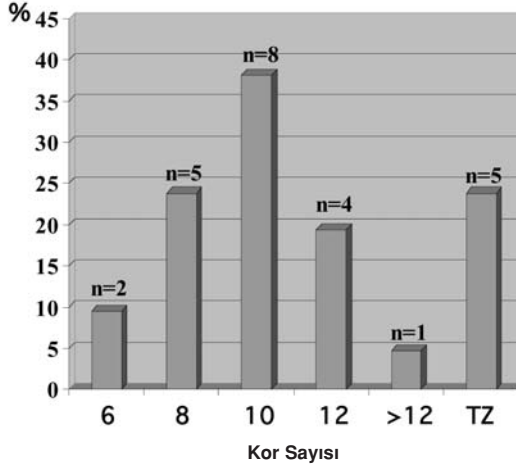
Prostat Biyopsisinde Teknik

Prostat kanseri tanısında altı kor biyopsi tekniği tanımlanmadan önce sıklıkla açık biyopsiler, transperineal iğne aspirasyonu, parmak kılavuzluğunda transrektal ve perineal biyopsi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Prostat biyopsilerinde ultrasonografinin 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 kadranslardan biyopsiler alınmaya başlanmıştır. TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri hasta hazırlığı, yapılış tekniği, alınan materyallerin patolojiye gönderilmesi, patoloğlar tarafından raporlanması ve mevcut raporun üroloji uzmanı tarafından yorumlanması gibi birçok aşama gerektirir.

Kanser yakalama oranlarını artırmak için en çok kullanılan yöntemler alınan kor sayılarını artırmak veya daha fazla prostat dokusunu örnekleyen iğneleri kullanmaktır. Sıklıkla yandan kesen (side-notch) iğneler kullanılmaktadır. Daha fazla doku almak için geliştirilen uçtan kesen (end-cut) iğnelerle yapılan çalışmalarda kanser oranları, yandan kesen iğnelerle yapılanlardan farklı bulunmamıştır. Her ne kadar alınan parçalar daha büyükse de, bu iğnelerle yapılan biyopsilerde parça alamama oranı yüksek olup alınan materyalin parçalanma oranı yandan kesenlerden farklı değildir.³³ Bu nedenle yandan kesen iğneler standart olma özelliğini korumaktadır.

Prostat biyopsilerinde teknik olarak dönüm noktası Hodge ve arkadaşları tarafından 1989'da tanımlanan altı kor biyopsidir.³ Bu teknikle TRUS kılavuzluğunda prostatin parasagittal düzleminde sistematik olarak 6 kor biyopsi (sağ ve soldan olmak üzere taban, orta ve apikal) alınmakta ve ek olarak ultrasonografide görülen hipoeoik alanlar örneklenmektedir. Altı kor biyopsisi negatif olanlarda yapılan tekrar biyopside ortalama %20 oranında prostat kanseri saptanması, bu yöntemin yeterliliğinin sorgulanmasına neden olmuştur.² Böylece günümüzde standart 6 kor biyopsiyi temel alan ve çok değişik lokalizasyon ve sayıları içeren biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. Altı kor tekniğin lateral periferik zondan örnekleme yapamadığının anlaşılmasıyla birlikte, Presti ve arkadaşları 6 kor biyopsiye ek olarak iki taraflı bazal ve ortadan olmak üzere toplam 10 kor biyopsi almışlardır.³⁴ Çalışmada 10 kor biyopsiyle kanser yakalama oranı %96 iken, 8 kor biyopsiyle %95 olarak bulunmuştur. Yine aynı araştırmacının 2003 yılında yaptığı çalışmada, altı kor biyopsiye ek olarak bazal, mid ve apikal glandların lateralinden iki taraflı örneklemeyle yapılan 12 kor biyopsinin prostat kanseri tanısı için optimal yöntem olabileceği vurgulanmıştır.³⁵

İlk biyopsilerde PSA değeri 2-10 ng/ml olanlarda kor sayısını belirlemek için en sık kullanılan nomogramlardan biri Vienna nomogramıdır.³⁶ Bu nomograma göre kişinin yaş ve prostat hacmine göre lateral periferik



ŞEKİL 3 ■ Ülkemizdeki merkezlerde ilk biyopsilerde alınan kor sayıları (TZ: Transizyonel zon n=merkez sayısı).⁸

zondan 6 ile 18 arasında örnekleme yapılmaktadır. Temel hedefleri, büyük prostat hacimli genç hastalarda daha çok kanser yakalamak ve klinik önemsiz prostat kanseri olduğu düşünülen yaşlı hastalarda biyopsi yapılmasını engellemektir. İlk biyopsileri bu nomograma göre yapılanlarda prostat kanseri yakalama oranı %36.7 iken, klasik altı kor biyopsi yapılanlarda %22 olarak bulunmuştur. Vienna nomogramı, kanser yakalama oranlarını klasik altı kor yönteme göre %66.4 artırmaktadır.

Prostat kanserlerinin yaklaşık %20-30'unun transizyonel zondan köken aldığı bilinmektedir. Buna rağmen ilk biyopsilerde izole transizyonel zondan kaynaklanan kanser oranı oldukça düşüktür.³⁷ İlk biyopsilerde rutin transizyonel zon örnekleme önerilmemekle beraber tekrar biyopsilerde bu bölgeden biyopsi yapılması önerilmektedir.

TRUS kılavuzluğunda 18G iğneyle yapılan prostat biyopsileri günümüzde standart kabul edilmektedir.³⁸ Prostat kanseri tanısı için gerekli optimal kor sayısı tartışmalı olmakla beraber genel görüş klasik altı kor biyopsinin yetersiz olduğudur. İlk biyopsilerde en az 10 kor alınması ya da yaş, PSA ve prostat hacmine göre Vienna nomogramına göre biyopsi alınması önerilmektedir.³⁸ Ülkemizde yapılan prostat biyopsilerinde de bu önerilere uygun olarak ortalama 8 ile 12 kor arasında örnek alınmaktadır.⁸ İlk biyopsilerde transizyonel zondan örnek almanın katkısı yok denecek kadar azdır. Bu nedenle de çoğu merkezde ilk biyopsilerde rutin olarak transizyonel zon örneği alınmamaktadır (Şekil 3).

Tekrar Biyopsiler

Prostat biyopsisi yapılan hastaların bir kısmında kanser saptanırken, bir kısmında da kanser dışı lezyonlar raporlanabilir (Tablo 2). Yapılan ilk biyopside prostat kanseri saptanmaması, kişide prostat kanseri olmadığı anlamına gelmemelidir. Çünkü ilk biyopsilerinde kanser dışı lezyon olarak rapor edilenlerin önemli bir kısmında, değişik nedenlerle yapılan tekrar biyopsilerde klinik önemli prostat kanseri saptanabilir.



TABLO-2 Prostat biyopsilerinde sık raporlanan patolojiler.

1. Prostat kanseri
2. Benign prostat hiperplazisi
3. Atrofi
4. İnflamasyon
5. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)
6. Atipik Small Asiner Proliferasyon (ASAP)

Kimlere tekrar biyopsi. İlk biyopsiden sonra PSA yüksekliği devam eden, parmakla rektal muayenesi şüpheli olan ya da histopatolojik olarak kanser şüphesi devam edenlerde tekrar biyopsi yapılması önerilmektedir.³⁸ PSA değeri >10 ng/ml olanlarda tekrar biyopsi endikasyonu konulurken; 4-10 ng/ml olanlarda serbest/toplam PSA oranı <%30 ve transizyonel zon PSA dansitesi >0.26 gibi PSA deriveleri kullanılabilir.

İlk biyopsi sonucu atipik small asiner proliferasyon (ASAP) olarak raporlanan olguların tekrar biyopsilerinde %30-50 kanser saptanmaktadır.³⁸ Prostat biyopsilerinin %0.7-30'unda yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) gözlenmektedir. Literatürde önceleri yüksek dereceli PİN saptananların tekrar biyopsilerinde çok yüksek oranlarda prostat kanseri bildirilmiştir. Yapılan son çalışmalarda ise bu oranlar daha düşük bulunmuştur.³⁹ PİN sonrası biyopsilerde yüksek oranda prostat kanseri saptanan çalışmaların çoğunda ilk biyopsinin standart 6 kor olduğu dikkati çekmektedir. Bunun aksine, düşük prostat kanseri oranları veren son çalışmalardaki ilk biyopsilerde fazla sayıda örnek alınmıştır. Fikir birliği olmamakla beraber ilk biyopside yüksek dereceli PİN saptananlarda, eğer altı kor yöntemi uygulanmışsa tekrar biyopsi planı en kısa zamanda yapılabilir. Fakat genişletilmiş teknikle yapılan biyopsi sonucunda yüksek dereceli PİN gelmişse, hastanın yakın takibi önerilmektedir. İlk biyopside yüksek dereceli PİN saptanan kordaki oran %20'den fazlaysa da tekrar biyopsi önerilmektedir.⁴⁰

Biyopside raporlanan ASAP atipik gland varlığını ifade eden bir terimdir. Bu atipik odak hiperplastik nodül, atipik adenomatöz hiperplazi, ejakülatuar kanal ya da kansere ait olabilir. İlk biyopside ASAP saptanan

olguların tekrar biyopsilerinde önemli oranlarda prostat kanseri saptandığı bildirilmektedir. Rutin boyalara ek olarak kullanılan immünohistokimyasal yöntemlerle (34, E12, p63 ve AMACR gibi) bu oranlarda azalma olmuştur. Bu nedenle ASAP olarak raporlanan olguların patolojla tekrar konsültasyonu ikinci biyopsi kararı için önem taşımaktadır. Yüksek kanser oranları nedeniyle ilk biyopside ASAP saptananlara kısa sürede tekrar biyopsi önerilmekte ve özellikle atipik alanın olduğu yerlerden fazla örnekleme alınmasının gerektiği bildirilmektedir. Tekrar biyopsilerde, ilk biyopside ASAP saptanan bölgenin dışındaki odaklarda da prostat kanseri saptanabilir.⁴¹ Bu nedenle sadece ASAP olan bölgelerden değil, diğer bölgelerden de örnekleme alınması gerekmektedir.

Tekrar biyopsiler için kesin parametreler olmamakla beraber bilinen gerçek, ilk biyopsiden sonra yapılan biyopsilerde kanser saptama oranlarının yüksek olduğudur. Bu amaç doğrultusunda da kullanılan nomogramlar mevcuttur.⁴² Bu nomogramlarda ASAP, yüksek dereceli PIN ve daha önceki negatif biyopsi sayıları gibi parametrelerden yararlanılarak tekrar biyopsideki kanser yakalama ihtimalleri hesaplanabilmektedir.

Tekrar biyopside teknik: Tekrar biyopsilerde alınan örnek sayısı ilk biyopside alınanlardan fazla olduğunda, kanser yakalama oranları artmaktadır. İlk biyopsisi 6 kor olarak yapılanların tekrar biyopsilerinde 10 veya 12 kor biyopsi yapıldığında %24-36 oranlarında prostat kanseri saptanmaktadır.⁴³ Tekrar biyopsilerde mutlaka transizyonel zondan da örnekler alınmalıdır. Transizyonel zondan sıklıkla 2 yöntemle örnek alınabilir. Birinci yöntemde, ultrason probu prostat apeksine getirilir ve iğne buradan transizyonel zona kadar ilerletilir. Diğer yöntemde, iğne prostat orta bölümünden içeriye itilerek periferik zon/transizyonel zon sınırına kadar getirilir. Bu işlemler sırasında hasta periferik zon biyopsilerinden daha fazla ağrı duyabilir.

Tekrar biyopside zamanlama: Biyopsi yapılan hastalarda çok erken dönemlerde TRUS yapıldığında hematoma bağlı hipoeoik alanlar ya da kapsüler distorsiyon gözlenebilir. Bu artefakt yapılar ekstrakapsüler yayılımı taklit ederler. Tekrar biyopsi yapılması planlanan hastada işlemin ne zaman yapılacağı biyopsi endikasyonu ile ilişkilidir. Primer endikasyon PSA yüksekliği ise genellikle 6-12 aylık izlemlerle tekrar biyopsi yapılabilir. Eğer ilk biyopsi sonucu ASAP olarak raporlanmışsa ya da altı kor yöntemle yapılmış ve yüksek dereceli PIN saptanmışsa, kısa sürede tekrar biyopsi planı yapılmalıdır. Kısa sürede yapılacak biyopsi için güvenli süre 6 hafta olarak bildirilmektedir.⁴³

Kaç tekrar biyopsiden sonra duralım: Prostat biyopsilerinde en önemli problemlerden biri de kaç tekrar biyopsiden sonra durulması gerektiğidir. İlk biyopside alınan örnek sayısı da tekrar biyopsi sayısını etkileyen faktörlerden biridir. Klinik önemli kanser riskinin hangi aşamada azaldığını belirlemek için değişik sayılarda tekrar biyopsiler yapılmıştır.⁴³⁻⁴⁶ İlk

TABLO-3 ■ Tekrar biyopsilerde prostat kanseri oranları (%).

	1. Tekrar	2. Tekrar	3. Tekrar	4. Tekrar
Djavan ⁴³	10	5	4	—
Keetch ⁴⁴	19	8	7	<7
Roehl ⁴⁵	17	14	11	9
Zackrisson ⁴⁶	17.5	11.7	8.7	0

iki biyopside kanserlerin %91-96'sı, üçüncü sette %97'si ve dördüncüde %99'u yakalanmaktadır (Tablo 3). İkinci biyopsiden sonra yakalanan kanserlerin lokalize, Gleason skoru düşük ve multifokalite oranı düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenle ilk iki biyopsisi negatif olanlarda kanser yakalama oranları azaldığı için, genelde yüksek risk taşıyan olgulara üçüncü ve dördüncü biyopsiler önerilmektedir.⁴³ Tekrar biyopsilerde kanser saptanmaması, ömür boyu prostat kanseri gelişmeyeceği anlamına gelmez. Bu nedenle hastaların konu hakkında bilgilendirilmesi doğru olacaktır. Yapılan bir çalışmada, prostat biyopsisi negatif olan erkeklerin %11'inde 7 yıllık takiplerde prostat kanseri saptanmıştır.⁴⁷

Satürasyon Biyopsisi

Satürasyon biyopsisi temelde bir tekrar biyopsi tekniği olarak Borboroglu ve Stewart tarafından benzer zamanlarda tarif edilmiştir.^{48,49} Genellikle tekrarlayan biyopsileri negatif olan fakat kanser şüphesi devam eden olgulara satürasyon biyopsisi uygulanmaktadır. İlk ve tekrar biyopsilerdeki lokalizasyonlarda tümör saptanmayanlara uygulandığı için, zonal anatomiye bakmaksızın prostatin bütünü örneklenir. Prostat bazalinin uzak lateral bölgesinden örneklemeye başlanarak orta ve apikal bölgeye kadar devam edilir. Her bölgede ultrason probu aksial planda 20-30° mediale döndürülerek orta hatta ulaşmaya kadar örnek alınır. Ek olarak transizyonel zondan ve varsa şüpheli alandan da biyopsi alınır. Glandın büyüklüğüne göre değişmekle beraber 20-24 kor alınmaktadır. İlk biyopsisi 6 kor yapılanlarda satürasyon biyopsisiyle %41 oranında kanser saptanırken, bu oran 10 kor ve üzeri olanlarda %24 olarak bildirilmiştir. Daha önce bir defa biyopsi yapılanlara satürasyon biyopsisi uygulandığında %33, ikiden fazla tekrar biyopsi yapılanlarda ise %24 oranında prostat kanseri saptanmaktadır.

İlk biyopsi olarak satürasyon biyopsisi: Tekrar biyopsi yapılan hastalarda satürasyon biyopsisiyle kanser yakalama oranları yüksek olmasına rağmen; satürasyon biyopsisinin ilk biyopsi olarak uygulanması tartışmalıdır. İlk biyopsi olarak 10 kor ve 24 korun karşılaştırıldığı 139 hasta alınan bir çalışmada kanser oranları (sırasıyla %51.7 ve %44.6) arasında is-

tatistiksel fark gözlenmemiştir.⁵⁰ Yine ilk defa 12 kor ve 21 kor biyopsinin karşılaştırıldığı 188 hastalık bir çalışmada kanser oranları benzer bulunmuştur.⁵¹ Bu sonuçlara göre satürasyon biyopsisi ilk kez biyopsi alınacak hastalar için uygun bir yöntem değildir.

Satürasyon biyopsisi negatif olgular: Tekrar biyopsileri negatif olduğu için satürasyon biyopsisi yapılanların çoğunda mevcut prostat kanseri saptanabilmektedir. Satürasyon biyopsisinde kanser saptanmayan fakat PSA artışı gözlenen 27 hastanın %14.8’inde tekrarlayan satürasyon biyopsilerinde prostat kanseri gözlenmiştir.⁵² Satürasyon biyopsisi negatif olanların çoğunun takibinde kanser gözlenmemekte ve görülen kanserler de klinik önemsiz veya metastatik olmayan kanserler olmaktadır.⁵³ Satürasyon biyopsisi negatife sadece seçilmiş olgulara (ASAP ya da sürekli PSA artışı) tekrarı önerilmektedir.

Satürasyon biyopsisi ve klinik önemsiz kanser: Bilindiği gibi kor sayısı artırıldıkça klinik önemsiz kanser yakalama oranlarında da artış gözlenecektir. Satürasyon biyopsileriyle de klinik önemsiz kanser yakalama ihtimali yüksek olabilir. Evre T1c olarak radikal prostatektomi yapılan hastalarda satürasyon biyopsisinin klinik önemsiz prostat kanserini belirlemedeki duyarlılığı %71.9, özgüllüğü 97.1 ve yanlış negatiflik oranı %11.4 olarak bulunmuştur.⁵⁴ Bu çalışmada klinik önemsiz prostat kanseri kriterleri olarak Gleason skoru <7, kanserli kor sayısı <3, korların hiçbirinde %50’den fazla kanser olmaması ve PSA dansitesi ≤0.15 değerleri kullanılmıştır.

Satürasyon biyopsisi ve prostat kanserinde aktif izlem: Başlangıçta prostat kanseri tanısı için geliştirilen satürasyon biyopsilerinin, aktif izlem yapılması planlanan prostat kanserli hastalarda daha doğru evreleme yapabileceği düşünülmektedir. Aktif izleme alınan hastalarda, yapılan çalışmada satürasyon biyopsisiyle aktif izlem kararı verilenlerin %11’inde evre ilerlemesi gözlenirken, bu oran klasik biyopsi alınanlarda %55 olarak bulunmuştur.⁵⁵

Prostat Biyopsilerinde Komplikasyonlar

Genellikle hastaneye yatırılmadan emniyetli bir biçimde yapılan prostat biyopsilerinde işleme bağlı komplikasyonlar görülebilir (Tablo 4). Hasta-



TABLO-4 Prostat biyopsilerinde komplikasyonlar.

Kanama (hematüri, hematospermi, rektal kanama)
Ağrı ve rahatsızlık
Enfektif komplikasyonlar
Vazovagal epizot
İdrar retansiyonu

neye yatmayı gerektirecek ciddi komplikasyon görülme sıklığı oldukça az olup, genellikle minör komplikasyonlar gelişebilir. En sık görülen komplikasyonlardan biri kanamadır (hematüri, hematospermi veya rektal kanama). Genellikle müdahale edilmeden birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzelir. Nadiren transfüzyon gerektirecek kanamalar olabilir. Özellikle orta hat biyopsilerinde ciddi hematüri olabilir. Mesane kateterizasyonu ve irrigasyon yapılır. Durmayan rektal kanamalarda proba kompresyon, rektal balon ya da rektoskopi yardımıyla koterizasyon yapılabilir.

Prostat biyopsisi yapıldıktan sonra enfektif komplikasyonlar (asemptomatik bakteriüri, bakteriyemi ve ateş) ve hatta sepsis gelişebilir. Bu nedenle hastalara genellikle antibiyotik profilaksisi başlanmaktadır. Sıklıkla florokinolonlar kullanılmasına rağmen, son dönemlerde florokinolonlara dirençli enfeksiyonlar gelişebilmektedir.¹⁹ Eğer önlem alınmazsa septisemi riski taşımaktadır. Hastanın gözlem altına alınması ve kültür sonucu çıkana kadar barsak florasına etkili antibiyotiklerin (seftriakson, seftazidim veya amikasin gibi) kullanılması gerekmektedir.

Prostat biyopsilerinden sonra idrar yapmada zorluk ya da akut idrar retansiyonu gelişebilir. Özellikle kor sayısının yüksek olduğu tekrar biyopsiler ve satürasyon biyopsilerinde %4.5-10.5 oranlarında akut idrar retansiyonu bildirilmektedir.^{48,49} Biyopsiye bağlı akut idrar retansiyonunu azaltmak amacıyla biyopsiden bir gün önce alfa bloker başlanması ve ortalama yedi gün devam edilmesinin yararlı olduğu bildirilmiştir.⁵⁶

Biyopsi Materyallerinin Patolojiye Gönderilmesi ve Patolojik Değerlendirme

Biyopsi tekniği kadar önemli bir konu da alınan materyallerin patolojiye doğru bir biçimde gönderilmesidir. Her kor için ayrı bir tüp hazırlanmalı ve alındığı lokalizasyon belirtilmelidir. İnceleme yapan patolog da bu doğrultuda her örneği ayrı ayrı incelemeli ve ayrı ayrı raporlamalıdır. Patoloji raporunda tümörün Gleason skoru, kanser miktarı, lokalizasyonu ve perinöral invazyon hakkında bilgi verilmesi önem taşımaktadır. Çünkü bu bilgiler klinik ve biyokimyasal verilerle birleştirildiğinde tümörün klinik davranışı hakkında yorum yapılmasını sağlayacak ve yapılacak tedavi yaklaşımları için de yol gösterici olacaktır. Patoloji raporlarındaki yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlendirmelerin incelendiği Avrupa prostat kanseri tarama çalışmasında, <3 mm tümörlerin atlandığı ve yanlış pozitif değerlendirmelerin en sık nedeninin atrofik değişiklikler ve adenozis olduğu bildirilmiştir.⁵⁷ Bu problemlerin azaltılması için gerektiğinde hakem patologa başvurulması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71-96,2008.
2. Sadeghi-Nejad H, Simmons M, Dakwar et al. Controversies in transrectal ultrasonography and prostate biopsy. *Ultrasound Q* 22:169-75,2006.
3. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of prostate. *J Urol* 142:71-4,1989.
4. Davis M, Sofer M, Kim SS, et al. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol* 167:566-70,2002.
5. Noguchi M, Matsuoka K, Koga et al. A questionnaire survey of patient preparation and techniques for prostate biopsy among urologists in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. *Int J Clin Oncol* 11:390-5,2006.
6. Lee G, Attar K, Laniado M, et al. Trans-rectal ultrasound guided biopsy of the prostate: nationwide diversity in practice and training in the United Kingdom. *Int Urol Nephrol* 39:185-8,2007.
7. Fink KG, Schmid HP, Paras L, et al. Prostate biopsy in Central Europe: results of indication, patients preparation and biopsy technique. *Urol Int* 79:60-6,2007.
8. Uroonkoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubu. Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinde hasta hazırlığı ve teknik anketi. *Türk Üroloji Dergisi* 33:266-71,2007.
9. Leippold T, Preusser S, Engeler D, et al. Prostate biopsy in Switzerland: a representative survey on how Swiss urologists do it. *Scand J Urol Nephrol* 42:18-23,2008.
10. Catalona WJ, Smith DS, Omstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4 ng/mL and benign prostate examination. enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277:1452-5,1997.
11. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, et al. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer-validation of screening without rectal examination. *Urology* 57:83-90,2001.
12. Schroder FH, Wildhagen MF: Rotterdam Study Group of the ERSPEC. Screening for prostate cancer. Evidence and perspectives: *BJU Int* 88:811-7,2001.
13. Shah JB, Reese AC, McKiernan JM, et al. PSA updated: still relevant in the new millennium? *Eur Urol* 47:427-32,2005.
14. Singh R, Cahil D, Popert R, et al. Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy. *BJU Int* 92:932-5,2003.
15. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Contribution of a single repeat PSA test to prostate cancer risk assessment: experience from ProtecT study. *Eur Urol* 53:777-84,2008.
16. Karazanashvili G, Managadze L. Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value with 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. *Eur Urol* 39:538-43,2003.
17. Baltacı S, SüerE, Haliloğlu AH, et al. Effectiveness of antibiotics given to asymptomatic men for an increased prostate specific antigen. *J Urol* 181:128-32,2001.

18. Burden HP, Ranasinghe W, Persad R. Antibiotics for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: are we practising evidence-based medicine? *BJU Int* 101:1202-4,2008.
19. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy-are fluoroquinolones stil effective prophylaxis? *J Urol* 179:952-5,2008.
20. Irani J, Fournier F, Bon D, et al. Patient tolerance of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. *Br J Urol* 79:608-10,1997.
21. Aus G, Damber JE, Hugosson J. Prostate biopsy and anaesthesia: an overview. *Scand J Urol Nephrol* 39:124-9,2005.
22. Özden E, Yaman Ö, Göğüş Ç, et al. The optimum doses of and injection locations for periprostatic nevre blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, placebo controlled study. *J Urol* 170:2319-22,2003.
23. Soyupek S, Bozlu M, Armağan A, et al. Does experimental pain assessment before biopsy predict for pain during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy? *Urology* 70:681-4,2007.
24. Sur RL, Borboroglu PG, Roberts JL, et al. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 7:126-31,2004.
25. Öbek C, Özkan B, Tunç B, et al. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 172:502-5,2004.
26. Bozlu M, Atıcı Ş, Ulusoy E, et al. Periprostatic lidocaine infiltration and/or synthetic opioid (meperidine or tramadol) administration have no analgesic benefit during prostate biopsy. A prospective randomized double-blind placebo-controlled study comparing different methods. *Urol Int* 72:308-11,2004.
27. Masood J, Shah N, Lane T, et al. Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled trial. *J Urol* 168:116-20,2002.
28. Issa MM, Bux S, Chun T, et al. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: The Emory University experience. *J Urol* 164:397-99,2000.
29. Çevik İ, Özveri H, Dillioglugil Ö, et al. Lack of effect of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: a randomized prospective study. *Eur Urol* 42:217-20,2002.
30. Nash PA, Bruce JE, Induhara R, et al. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the priostate. *J Urol* 155:607-9,1996.
31. Soloway MS, Öbek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 163:172-3,2000.
32. Matlaga BR, Lovato JF, Hall MG. Randomized prospective trial of a novel local anesthetic technique for extensive prostate biopsy. *Urology* 61:972-6,2003.
33. Özden E, Göğüş Ç, Tulunay Ö, et al. The long core needle with an end-cut technique for prostate biopsy: does it really have advantages when compared with standard needles? *Eur Urol* 45:287-91,2004.

34. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol*, 163:163-6,2000.
35. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. *J Urol* 169:125-9,2003.
36. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 174:1256-60,2005.
37. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 157:204-6,1997.
38. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 53:68-70,2008.
39. Lefkowitz GK, Sidhu GS, Torre P, et al. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology* 58:999-1003,2001.
40. Keith JD, Akhavan A, Bastacky SI, et al. Extent of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) on initial biopsy is significantly associated with prostate cancer on repeat biopsy. *J Urol* 175:173-7,2006.
41. Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol* 175:929-33,2006.
42. Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, et al. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 170:1184-8,2003.
43. Djavan B, Remzi M, Marberger M. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol Clin North Am* 30:253-62,2003.
44. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 151:1571-4,1994.
45. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range. *J Urol* 168:922-5,2002.
46. Zackrisson B, Aus G, Bergdahl S, et al. The risk of finding focal cancer (less than 3 mm) remains high on re-biopsy of patients with persistently increased prostate specific antigen but the clinical significance is questionable. *J Urol* 171:1500-3,2004.
47. Boddy JL, Pike DJ, Malone PR. A seven-year follow-up of men following a benign prostate biopsy. *Eur Urol* 44:17-20,2003.
48. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, et al. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 163:158-62,2000.
49. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 166:86-91,2001.

50. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 175:485-8,2006.
51. Descazeaud A, Rubin M, Chemama S, et al. Saturation biopsy protocol enhances prediction of pT3 and surgical margin status on prostatectomy specimen. *World J Urol* 24:676-80,2006.
52. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 61:1181-6,2003.
53. Pryor MB, Schellhammer PF. The pursuit of prostate cancer in patients with a rising PSA and multiple negative transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Clin Prostate Cancer* 1:172-6,2002.
54. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, et al. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology* 66:356-60,2005.
55. Abouassalay R, Lane BR, Jones JS. Staging saturation biopsy in patients with prostate cancer on active surveillance protocol. *Urology* 71:573-7,2008.
56. Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E. Voiding impairment after prostate biopsy: does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity? *Urology* 62:1050-3,2003.
57. Van der Kwast TH, Lopes C, Martikainen PM, et al. Report of the Pathology Committee: false-positive and false-negative diagnoses of prostate cancer. *BJU Int* 92(Suppl.2):62-5,2003.



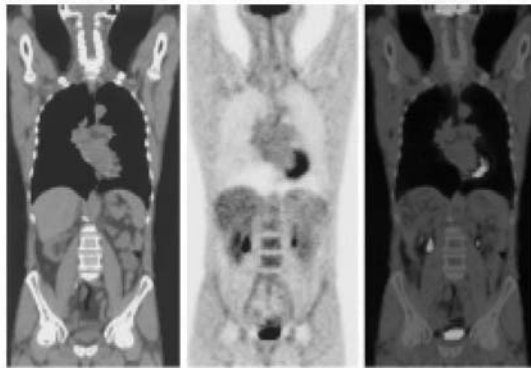
Ürolojik Tümörlerde PET'in Güncel Yeri

Dr. N. Özlem Küçük, Dr. Elgin Özkan

Özet

Onkoloji alanında, tümörlerin evrelendirilmesinde ve tedavi sonrası takibinde nükleer tıp yöntemlerinden olan pozitron emisyon tomografisi (PET) giderek daha sık kullanılır olmuştur. PET görüntülemesinde en sık 18-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır. PET, özellikle metastatik testiküler seminomatöz tümörlerde kemoterapi sonrası rezidü kitlelerin değerlendirilmesinde güncel pratikte yerini almıştır. Böbrek tümörlerinde özellikle postoperatif rezidü kitlelerin ve uzak metastazların değerlendirilmesinde PET kullanılabilmektedir. Mesane tümörlerinde ve prostat kanserinde ise günümüzde uzak metastazları değerlendirmede faydalı olabilmektedir. Son yıllarda üriner atılımı olmayan ya da çok az olan C11 kolin, C11 metyoin ve C11 asetat gibi PET radyofarmasötikleri ürolojik tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir.

Pozitron emisyon tomografi (PET), pozitron yayan radyofarmasötiklerin hastaya intravenöz yolla verilmesinden sonra, hastadan yayılan ışınları detekte eden ve tomografik olarak değerlendirilmesine imkan veren görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemedeki amaç, tümör tarafından tutulan bu radyofarmasötiklerle morfolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce oluşan metabolik değişikliklerin saptanmasıdır. PET fonksiyonel görüntüleme için kullanılan en yeni yöntem olup, bilgisayarlı tomografi (BT) ile kombine edilen sistemlerde başarı oranının daha da arttığı gözlenmektedir (Şekil 1).



ŞEKİL 1 ■ Koronal BT, PET ve füzyon (PET/BT) görüntüleri.

PET için kullanılan pozitron yayıcı radyoizotoplar C11, O15, F18, N13'dür. Bu radyoizotoplar doğada bulunmazlar ve siklotronlardan elde edilirler. Yarı ömürlerinin çok kısa olması nedeniyle C11, N13 ve O15'in kullanımı kısıtlıdır (2-20dk). Nispeten uzun yarı ömrü nedeniyle (110dk) F18'in taşınması ve dağıtımı ise mümkündür. Bu radyoizotopların kararlı izotopları çoğu biyolojik molekülün yapısında mevcuttur. Böylelikle biyokimyasal ve metabolik olayları izleyebileceğimiz moleküllerle kolaylıkla bağlanabilmektedir. Günümüzde en çok (%95) glukoz metabolizmasını gösteren F18 ile bağlı fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılmaktadır. FDG, glukoz gibi hücre membranından geçerek heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfat'a fosforile edilir, ancak bu kademedен sonra katabolize edilemez ve hücrede birikir. Glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokular normal dokulara oranla artmış FDG birikimi ile ortaya çıkarken, glukoz kullanımı azalmış dokular (skar, nekroz gibi) ise normal dokulara oranla azalmış FDG birikimi gösterir. FDG'nin herhangi bir alerjik reaksiyonundan bahsedilmemiştir. Ancak radyasyonun etkilerinden dolayı gebelerde ve FDG'nin süte geçebilmesi nedeniyle süt veren annelerde yapılmaması önerilir. Süt veren olgularda gerekli olursa annenin tetkik yapıldıktan sonra 24 saat sütüne sağıp atması önerilir.

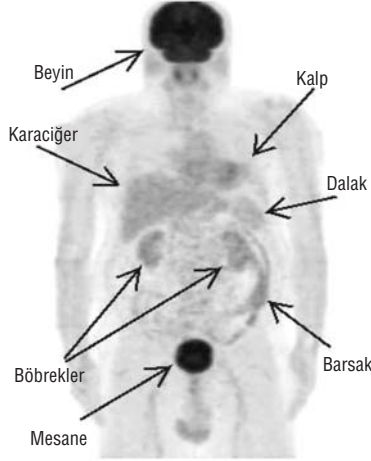
PET'in onkolojideki endikasyonları; primer tümör dokusunun saptanması, şüpheli lezyonda benign-malign ayrımı, tümörün malignite derecesinin belirlenmesi, tanı anında evrelendirme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tedavi sonrası değişikliklerin rezidü/skar dokusundan ayrımı, nüks varlığının değerlendirilmesi ve radyoterapi uygulanacak olgularda tümöral odağın tam lokalizasyonu ve gerekli dozun belirlenmesi olarak sıralanabilir.

Bundan başka nörolojik olarak Alzheimer ve epilepsi gibi hastalıkların teşhis ve tedavisinde yön belirlemede ve kardiyolojik olarak da kalp canlılığı ve fonksiyonu bu yöntem ile değerlendirilebilmektedir.

FDG'nin glukoz analogu olması nedeniyle hasta hazırlığında ve işlem sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur. Öncelikle hastanın kan glukoz düzeyinin 60-150 mg/dl olması hedeflenir. Bunun için özellikle işlemden önce en az 4 saatlik açlık gerekmektedir. Bu süre içinde yemek yenmemeli, kalorili içecekler içilmemeli, sakız çiğnenmemelidir. Bununla birlikte istenilen düzeyde su içilebilir. Seker hastalığı olanların randevu alırken bilgi vermesi gerekmektedir. Bu olgulara doktor tarafından ne yapacakları hakkında ek bilgi verilmelidir. İnsulin ve oral antidiabetikler hariç kullanılan diğer ilaçların kesilmesine gerek olmamaktadır. Tetkik öncesi 24 saatte ağır efordan kaçınılmalıdır. Radyoterapi sonrası 4-6 hafta, kemoterapi sonrası 3 hafta (*en erken 1 kür sonrası*) ve cerrahi girişim sonrası en erken 4 hafta sonra PET çekilmelidir.

Görüntüleme Protokolü

Radyofarmasötik enjeksiyonu öncesi kan glukoz düzeyine bakılır. Kan glukoz düzeyi normal sınırlarda ise intravenöz yoldan 18F-FDG enjekte



ŞEKİL 2 ■ ^{18}F -FDG'nin normal tutulum yerler.

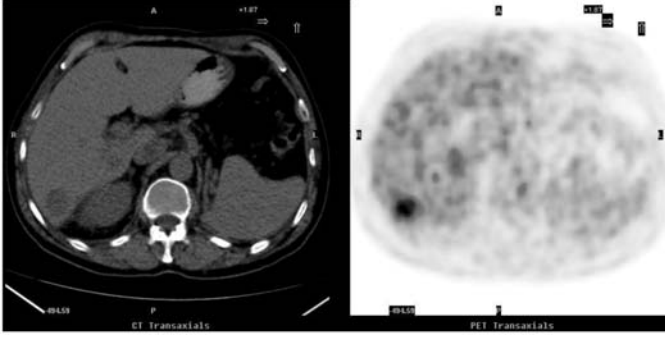
edilir. Eğer kan glukoz düzeyi yüksek ise (>200 mg/dl) insulin ile kan glukoz düzeyi normal seviyeye getirilmeye çalışılır. Enjeksiyonu takiben 45-60 dakika boyunca hastanın sessiz bir odada konuşmadan istirahat etmesi istenir. Pelvik değerlendirmenin net olarak yapılabilmesi için çekim öncesi hastanın mesanesini boşaltması istenir. Öncelikle tüm vücut BT görüntüsü, ardından PET görüntülemesi kesintisiz olarak yapılır. Cihaz açık bir sistem olup, sistemin çapı 70 cm kadardır. Kapalı alan korkusu olan olgular bile bu sistemde kolaylıkla görüntülenebilir. Çekim esnasında hastadan konuşmadan gözleri kapalı olarak yatması istenir. Ortalama 30 dakikada görüntüleme tamamlanır. Toplam tetkik süresi 2-3 saat kadardır.

FDG'nin normal tutulum yerleri (Şekil 2) beyin, karaciğer, dalak, kemik iliği, kalp-büyük damarlar (kan havuzuna ait), böbrekler -mesane (ekskresyona bağlı), Waldeyer halkası, tükrük bezleri, çocuklarda timus, süt verildiğinde meme dokusu, ovulasyon döneminde uterus-overler, gastrointestinal sistemde özellikle çekal bölge ve genç erkeklerde testislerdir.

FDG PET görüntüleri için kalitatif (görsel) değerlendirme ve semikantitatif değerlendirme (Standardized Uptake Value (SUV): dokuda gram başına biriken radyoaktivite miktarı) kullanılır. SUV >2.5 ise malignite için sensitif bir göstergedir.

Böbrek Kanseri

Renal hücreli karsinoma (RHK) renal tübüler epitelden köken alır ve erişkin böbrek tümörlerinin büyük kısmını oluşturur. Tümörün oldukça vas-



ŞEKİL 3 ■ 53 y, ♂ hasta, sol nefrektomili RHK, takipte MRG'de metastaz/hemanjiom ayrımı net yapılamayan karaciğer lezyonu mevcut iken PET'de karaciğer metastazı ile uyumlu bulgular saptandı.

küler olması, yaygın hematojen ve lenfatik metastazlar ile sonuçlanır. Tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde metastaz mevcuttur.

Günümüzdeki görüntüleme araçları BT, Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisi rekürren ve metastatik hastalığı saptamak için yeterince doğru değildir. RHK'de PET görüntüleme ile ilgili ilk çalışmalar şüpheli böbrek kitlelerinin değerlendirilmesinde, tümör yükünün saptanmasında ve operasyon öncesi evrelendirilmesinde, kemik ve kemik dışı metastazların saptanmasında, ve tedavi sonrası tekrar evrelemede PET'in umut verici rolünü ortaya koymuştur. Bununla birlikte, diğer bazı PET çalışmaları PET'in standart görüntüleme metodlarına üstün olmadığına dair sonuçlar ortaya koymuştur.

Cerrahi örneklerin histolojik analizi ile karşılaştırıldığında, RHK'in operasyon öncesi evrelemesi için FDG PET'in %23 gibi yüksek yanlış negatif oranı bildirilmiştir. Diğer çalışmalar malignite için tümör/böbrek uptake oranı 3 kabul edildiğinde şüpheli renal kitlelerin karakterizasyonunda yüksek doğruluk rapor etmiştir. Kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında kemik metastazlarının değerlendirilmesinde de FDG-PET'in üstünlüğü gösterilmiştir. Bu karmaşık sonuçlar muhtemelen RHK'de Glut-1'in tümör grade'i ve yaygınlığı ile korele olmayan heterojen ekspresyonu ile ilişkilidir.

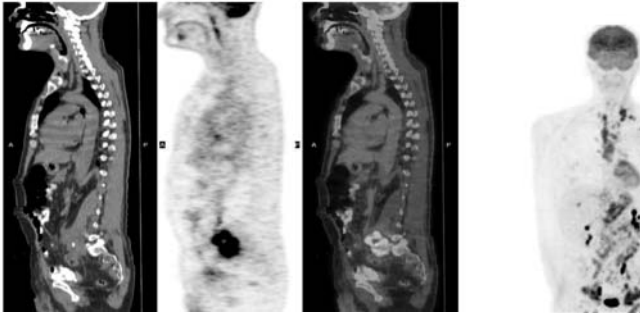
FDG PET lokal rekürrens ve metastatik hastalık şüphesi olan hastaların %40'ından fazlasında klinik yaklaşımı değiştirebilir (Şekil 3). RHK'in tekrar evrelendirilmesinde FDG PET'in kullanıldığı son bir çalışmada sensitivite %87, spesifite %100 olarak rapor edilmiştir. Başka bir yayında, FDG'nin tanı koydurucu performansı %71 sensitivite, %75 spesifite, %72 doğruluk, %33 negatif prediktif değer ve %94 pozitif prediktif değer ortaya koymuştur. Negatif çalışma hastalığı dışlamazken, pozitif ça-

lışma malignite için oldukça şüphe uyandırıcıdır. Muhtemelen RHK'da glukoz metabolizmasındaki bireysel değişkenlere bağlı olarak, FDG PET'in tanı koydurmada doğruluğu semikantitatif analiz ile de düzeltilmektedir.

FDG idrarla ekskrete edildiği için, yoğun idrar aktivitesi böbrek yatağı veya yakınındaki lezyonun saptanmasını güçleştirebilir. Renal toplayıcı sistemden idrar klerensini arttırmak için intravenöz furosemid (lasix) uygulanması önerilmektedir. Diğer PET radyofarmasötikleri (C11-acetate) RHK şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde uygulanabilir.¹⁻⁸

Mesane Kanseri

Mesane kanseri idrar yollarının en sık görülen malign tümörüdür ve 50-80 yaşları arasında daha sıktır. FDG PET mesane kanserinin teşhisinde, pelvik lenf nodu ve uzak metastazların saptanmasında oldukça doğru bulunmuştur. Mesaneye ekskrete edilen FDG aktivitesi organın ve komşu pelvik yapıların değerlendirilmesi için başlıca engeldir. Furosemid kullanımı ve/veya mesanenin boşaltılması üriner aktiviteyi azaltmaya yardımcı olabilir. Primer mesane kanseri ve lenf nodu metastazları 1.7-6.2 aralığında bir SUV değeri ortaya koyabilir. Lenf nodu evrelemesi için sensitivitesi %67, spesifisitesi %86 olarak rapor edilmiştir (Şekil 4). Diğer PET radyofarmasötikleri de (C11- methionine ve C11-choline) mesane kanserinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir.⁹⁻¹⁴ Sagittal BT, PET ve PET/BT (füzyon) görüntüleri



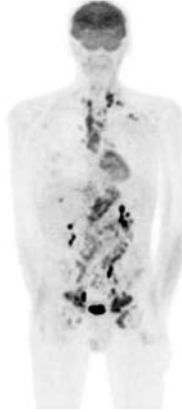
ŞEKİL 4 ■ 50y, ♂ hasta, opere mesane kanseri, takipte kreatin ↑ ve üreter alt uçta darlık (pelvik LAP?, kitle basısı?) nedeniyle yapılan PET/BT'de presakral bölgede izlenen yoğun patolojik aktivite tutulumu yanında, metastatik karaciğer lezyonları saptandı (En sağdaki resim).

Testis Kanseri

Testis kanseri erkeklerde tüm kanserlerin yaklaşık %1'inden sorumlu iken, genç erişkin erkeklerde görülen en sık kanserlerden biridir. Günümüzdeki tedavi rejimleri ile genel kür oranı yaklaşık %95'e ulaşmıştır.

Normal testis değişken FDG uptake'i gösterir. SUV aralığı minimum 0.9'dan maksimum 5.7'e kadar değişir. Yaş ve azalan testiküler FDG uptake'i arasında, muhtemelen yaşa bağlı, androjen üretimindeki azalma ile korelasyon olabilir. Testis kanserinde PET'in teşhis amaçlı kullanımı değerlendirilmiştir. Genel olarak seminomaların nonseminomalarından daha yoğun FDG tuttuğu görülmüştür. Bununla birlikte tümörler 1.8 kadar düşük ve 17.3 kadar yüksek değerlerde değişen oldukça heterojen FDG uptake'i gösterirler. Evreleme için, PET'in sensitivite ve spesifitesi %87 ve %94, BT'nin %73 ve %94, serum tümör belirteçlerinin %67 ve %100'dür.

FDG PET sadece retroperitoneal relapsı BT'den daha erken dönemde saptamakla kalmaz, yüksek negatif prediktif değeriyle tedaviye bağlı fibrosizi tahmin etmede BT'ye avantaj sağlar. FDG PET kemoterapi sonrası erken dönemde reaktif inflamatuvar süreçlere bağlı yanlış pozitif sonuç verebilir. Buna rağmen, kemoterapiye erken cevabı değerlendirmede ve yüksek doz kemoterapiden yarar görece hastaları belirlemede BT ve serum tümör belirteçlerinden daha avantajlı görünmektedir. Yanlış pozitif sonucu azaltmak için kemoterapi tamamlandıktan en az 3 hafta sonra PET çalışması yapılmalıdır. PET, BT'de boyut kriterlerine uymayan malign lenf nodlarının saptanması için de yararlıdır. Canlı tümör veya teratomayı re-



ŞEKİL 5 ■ 23y, ♂ hasta, sağ orşiektomili malign sertoli hücreli tümör, kemoterapi sonrası yeniden evrelendirme amacıyla yapılan PET/BT'de sol supraklaviküler, sol aksiller, mediastinal, interkostal, abdominal, pelvik ve ingüinal lenf nodlarında multipl patolojik aktivite birikimi izlendi.

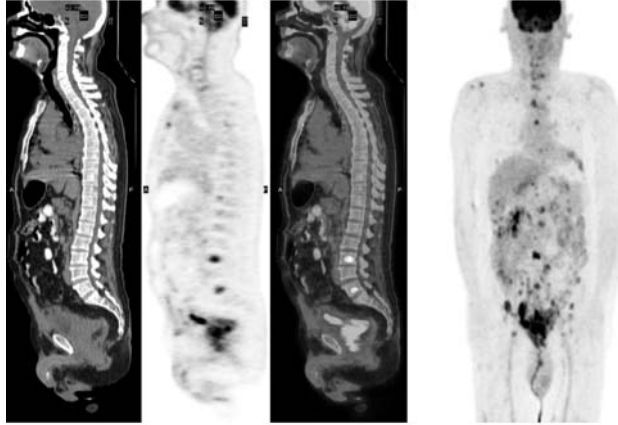
zidüel fibrozis ve nekrozdan ayırt etmek için rezidüel lezyonun BT rehberliğinde iğne biyopsisini yönlendirmede yararlı olabilir. Benzer olarak, kemoterapi ile tedavi edilen bulky seminomalı hastalarda, özellikle 3 cm'den büyük, rezidüel canlı tümörü saptamada FDG PET oldukça etkindir (Şekil 5).

Tek başına tümör belirleyici yüksekliği olan hastalar için FDG PET'in pozitif prediktif değeri %92 ve negatif prediktif değeri %50 olarak rapor edilmiştir. Testis kanserinin değerlendirilmesinde FDG PET'in gerçek rolü henüz saptanamasa da, klinik kullanımı ile ilgili güçlü deliller biriktirmektedir.¹⁵⁻²¹

Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkekleri etkileyen en sık kanserlerden biridir. USG, BT, MRG, ve Ind-111 capromac pendetide (Prostascint) gibi görüntüleme yöntemleri lokal nüks veya metastatik hastalığı saptamak için yeterli doğrulukta değildir. Kemik sintigrafisi her ne kadar kemik metastazlarını saptamada yararlıysa da yanlış pozitif oranı yüksektir.

FDG PET ile yapılan erken dönem çalışmalar göstermiştir ki, primer prostat kanserinde FDG tutulumu genellikle düşüktür ve benign prostat hiperplazisi (BPH), normal gland ve postoperatif skar veya lokal nüks ile çakışabilir. Bununla birlikte, klinik çalışmalar yüksek Gleason skoru ve yüksek PSA'sı olan hastalarda, ilerlemiş androgen bağımsız hastaların değerlendirilmesinde, aktif kemik ve yumuşak doku metastazlarının saptanmasında, kemoterapi veya androgen ablasyonu sonrası cevabın değerlendirilmesinde, FDG PET'in yararlı olabileceğini göstermiştir (Şekil 6). Me-



ŞEKİL 6 ■ 66y, ♂ hasta, opere prostat kanseri, operasyon sonrası takip BT'de prostatta kitte ve pelvik lenf nodları (+), PET'de bunlara ek olarak multipl kemik metastazı saptandı.

tastatik hastalık için lezyondaki FDG %98'lik pozitif prediktif değer ile 5.7'e kadar çıkan SUV değerleri gösterebilir. PSA'sı yüksek hastalarda metastatik hastalığın saptanmasında FDG PET, Ind-111 Prostascint'ten daha yararlıdır. FDG PET yumuşak doku metastazlarını saptamada kemik metastazlarını saptamadan daha yararlı olup ayrıca aktif kemik hastalığını sintigrafik olarak sessiz lezyonlardan ayırabilir. Tedaviye rağmen PSA düzeyi artan veya tedaviye yetersiz cevap veren hastalar için de FDG PET uygun olabilir. Özellikle hayvan ve pilot klinik insan çalışmaları göstermiştir ki, androgen ablasyonu sonrası 1-5 ay kadar kısa sürede primer tümör ve metastatik hastalığın her ikisindeki FDG tutulumu, PSA düzeyindeki ve BT'deki lezyon boyutundaki azalma ile uyumlu olarak düşer. Ek olarak, kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında kemik metastazlarının saptanması için FDG daha iyi spesifiteye sahiptir ve endokrin tedavi sonrası flare reaksiyonunun ayırıcı tanısında yararlıdır. Radikal prostatektomiye gidecek hastalarda FDG PET prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir. Lezyonda yüksek FDG tutulumu gösteren hastalar düşük SUV değerli hastalar ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptir.

Prostat kanserinin görüntülenmesinde diğer PET radyofarmasötiklerinin kullanımına ilgi artmaktadır. Tümör dokusunda arttığına inanılan asetat, sitoplazmik lipid sentezine katılır. Prostat kanseri hücresinde radyoaktif işaretli asetatın birikimi hücredeki fosfotidilkolin ve nötral lipid içine radyokarbonun yerleşimi ile ilişkilidir. Idrarda asetat atılımının olmaması özellikle prostat kanserini görüntülemek için avantajdır, çünkü FDG ile yapılan çalışmalarda FDG'nin mesanede fizyolojik birikimine bağlı prostat görüntülenmesinde güçlükler ile karşılaşabilmektedir. Primer kanser ve normal prostat dokusunun uptake düzeyi arasında çakışma olabilse de, genellikle tümördeki uptake normal dokudan daha fazladır. C-11 asetat, radikal prostatektomi veya radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda tümör nüksünün saptanmasında da yararlıdır.

Prostat kanseri görüntülenmesinde yararlı olabilecek bir başka radyofarmasötik choline (kolin)'dir. Radyoaktif işaretli kolin'in tümörde tutulumunun biyolojik temeli, malignitenin indüklediği kolin kinaz upregülasyonudur. Bu da tümör hücresi membranında fosfotidilkolin formunda kolin'in yakalanmasına ve yerleşmesine yol açar. Hormonoterapi sonrası primer tümör ve metastazlarda uptake'in azaldığı, serum PSA düzeyi artması ile ölçülen nükste ise uptake'in arttığı bildirilmiştir.

Prostat kanserini görüntülemeye asetat ve kolin'in her ikisi de eşit ölçüde yararlı gibi görünse de, lokal tekrarlayan hastalığın saptanması gibi bazı klinik durumlarda, FDG'den daha yararlıdırlar. Tanısal rollerini saptamak için ise daha büyük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Androjen reseptörlerini görüntülemeye yarayan F-18 işaretli androjen analogu (fluoro-5 α -dihydrotestosterone – FDHT) gibi diğer ajanların tanısal potansiyelinin anlaşılabilmesine de ihtiyaç bulunmaktadır.²²⁻²⁹

Sonuç olarak; PET/BT onkoloji alanında sıklıkla kullanılmakta olup, gerek tanı gerekse tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli yer tutmaktadır. Ürolojik maligniteler için PET'in değeri tanı aşamasında kısıtlı olmakla birlikte, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve uzak metastazların saptanmasında başarı ile kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Larson SM, Schöder H. Advances in positron emission tomography applications for urologic cancers. *Curr Opin Urol*, 18:65-70,2008.
2. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol*, 20:321-326. 2008.
3. Majhail NS, Urbain JL, Albani JM, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 21:3995-4000,2003.
4. Montracers F, Grahek D, KERrou K, et al. Evaluation of FDG uptake by renal malignancies (primary tumor of metastases) using a coincidence detection gamma camera. *J Nucl Med*, 41:78-84,2002.
5. Poggi MM, Patronas N, Buttman JA, et al. Intamedullary spinal cord metastasis from renal cell carcinoma: detection by positron emission tomography. *Clin Nucl Med*, 26:837-9,2001.
6. Sfaei A, Figlin R, Hoh CK, et al. The usefulness of F-18 deoxglucose whole-body positron emission tomography (PET) for re-staging of renal cell cancer. *Clin Nephrol*, 57:56-62,2002.
7. Wu HC, Yen RF, Shen YY, et al. Comparing whole body 18F-2-deoxglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas-a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol*, 128:503-6,2002.
8. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehand M, et al. Standardized uptake value as an unreliable index of renal disease on fluorodeoxyglucose PET Imaging. *Clin Nucl Med*, 25:358-60,2000.
9. de Jong IJ; Pruim J, Elsinga PH, et al. Visualization of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical ewperience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29:1283-8,2002.
10. Bochor R, Kotzerke J, Reske SN, et al Lymph node stageng of bladder neck carcinoma with positron emission tomography. *Oruloge A*, 38:46-50,1999.
11. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the badder and prostate by positron emission tomography with 2-((18)F)-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol*, 36:582-7,1999.
12. Ahlstrom H, Malmstrom PU, Letocha H, et al. Positron emission tomography in the diangsis and staging of urinary bladder cancer. *Acta Radiol*, 37:180-5, 1996.
13. Larson SM, Schöder H. Advances in positron emission tomography applications for urologic cancers. *Curr Opin Urol*, 18:65-70,2008.
14. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol*, 20:321-326,2008.
15. Becherer A, De Santis M, Bokemeyer C, et al. FDG_PET as prognosti indicator for seminoma residuals: an update from the SEMPET trial. *J Nucl Med*, 5(suppl):174P,2003.

16. de Geus-Oes LF, Spermon JR, Kiemeny LA, et al. Chemotherapy response monitoring with 18FDG_PET in patients with high stage testicular germ cell cancer. *J Nucl Med*. 5(suppl):131P,2003.
17. Hain SF, O'doherty MJ, Timothy AR, et al. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumors. *Eur J Nucl Med*, 27:590-4,2000.
18. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, et al. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 396-402,2003.
19. Tatlidil R, Jadvar H, Conti PS. Utility of FDG-PET in the evaluation of residual or recurrent testicular carcinoma: comparison to CT and serum tumor markers. *Radiology*, 217(P): 220,2000.
20. Tsatalpas P, Beuthien-Baumann B, Kropp J, et al. Diagnostic value of 18F-FDG positron emission tomography for detection and treatment control of malignant germ cell tumors. *Urol Int*, 68:157-63,2002.
21. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol*, 20:321-326. 2008.
22. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, et al. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by (18)f-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int*, 70(4): 311-315,2003.
23. de Jong IJ, Pruim J, ELsinga PH, et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med*, 44:331-335. 2003.
24. Dimitrakopoulou-Strauss LG, PET imaging of prostate cancer with 11C-acetate. *J Nucl Med*, 44:556-558,2003.
25. Larson SM, Morris M, Gunther I, et al. Tumor localization of 16beta-(18) F-Fluoro-5alpha-Dihydrotestosterona versus (18)F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*, 45:366-377,2004.
26. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. Prognostic value of 2-deoxy-2-(F-18) fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol*, 4:99-104,2002.
27. Oyama N, Akino H, Suzuki Y et al. FDG PET for evaluating the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation. *Nucl Med Commun*, 22:963-969,2001.
28. Larson SM, Schöder H. Advances in positron emission tomography applications for urologic cancers. *Curr Opin Urol*, 18:65-70,2008.
29. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol*, 20:321-326,2008.