

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN VE TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİNİN PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ TANISINDAKİ PREDİKTİF DEĞERLERİ

Deniz ERSEV¹, Kahraman ONUR², Ayşe ERSEV³, Erdal AKGÜN⁴, Uğur KUYUMCUOĞLU⁵

Bu çalışma, prostatik intraepitelyal neoplazinin (PIN) serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri üzerine etkisi ve transrektal ultrasonografi (TRUS) görüntülerinin araştırılması amacı ile yapılmıştır. Çalışma kapsamına PSA değeri saptandıktan sonra TRUS, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve Tru-cut biyopsi uygulanan 39 hasta alınmıştır. Doku biyopsisinde PIN saptanan 10 hastanın dokuzunun TRUS incelemelerinde, kanser nodülleri ile ayırımı yapılamayan hipoekojen alanlar olduğu görülmüştür. Bu 10 hastanın serum PSA değerleri ya normalin üst sınırlarında veya normalden hafif yüksek olarak bulunmuştur. PIN saptanan hastalarda serum PSA düzeylerindeki hafif de olsa yükseliş ve TRUS'da kanser-PIN ayırımının net olarak yapılamaması, bu hastaların yakın izlemine gerektirmektedir. Bu izlem, doku biyopsisi sonuçları ile yüksek uyum gösteren ve daha az invaziv olan İİAB ile yapılabilir.

PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

This study was undertaken to assess the effects of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) on serum prostate specific antigen (PSA) levels and transrectal ultrasonography (TRUS) findings. Thirty-nine patients who had Tru-cut and fine needle aspiration (FNA) biopsies were enrolled in the trial. There were hypoechoic lesions on TRUS in nine of 10 patients with PIN. PSA was found either slightly elevated or close to the upper limit of normal range in those 10 patients with PIN. In conclusion, the patients in whom the histopathology revealed PIN should be carefully monitored. The follow-up can be performed by FNA since the accuracy is high and the invasiveness is less.

Literatürde, prostattaki premalign değişikliklere farklı isimler verilmiştir (5). Bu karışıklık 1989 yılındaki konsensus toplantısında giderilmiş ve prostattaki premalign değişiklikler için PIN terimi kullanılması uygun görülmüştür (9). Yüksek ve düşük grade olarak sınıflandırılan PIN, prostatik duktus ve asinuslardaki displazi ve proliferasyonu içermektedir (1, 16). Ayrıca PIN'nin major karakteristiklerinden biri de bazal hücre tabakasının varlığıdır. Bazal tabaka hücrelerinin yokluğu PIN ile invaziv karsinom ayırımı yapmada oldukça önemli bir kriterdir (1, 5). PIN, benign ve malign prostatta bulunabilir. Radikal prostatektomi, sistoprostatektomi ve otopsi sonuçlarını içeren seriler değerlendirildiğinde PIN insidansı karsinomsuz prostatlarda ortalama %32 (%20-72), karsinomlu prostatlarda ortalama %73 (%59-100) olarak belirlenmiştir (2, 11, 12, 20, 22). Klinikte PIN olgularının prostat kanseri ile ayırımının tam olarak yapılamaması ve yüksek grade PIN'nin %60, düşük grade PIN'nin %14 oranında invaziv kansere dönüşme riski, PIN olgularının yakın izlemi gerektiği sonucunu ortaya çıkarmıştır (1, 4, 5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kapsamına hikayesinde prostatizm semptomları bulunan ve rektal prostat muayeneleri anormal olan 39 hasta alındı. Hastaların median yaşı 61 olup, 55 ile 75 arasında değişmekteydi. Her olguda prostata herhangi bir manipülasyon yapılmadan,

serum PSA değerleri için kan örnekleri alındı. Otuzdokuz olguya TRUS, ultrason eşliğinde Tru-cut biyopsi ve İİAB yapıldı.

Serum PSA değerleri monoklonal Hybritech yöntemi ile saptandı (Tandem - R PSA) ve üç grupta incelendi (18). Tüm ultrason çalışmaları GE 4000 ultrason cihazı ve 7.5 MHz lineer proba yapıldı. Transvers ve longitudinal planda çeşitli filmler alındı. Biyopsiler TRUS eşliğinde otomatik Biopsy-gun ile yapıldı. Saptanmış hipoekoik lezyonlardan biyopsi alınmasına ek olarak, tüm olgularda altı kadran random biyopsi yapıldı.

Hastalara Tru-cut biyopsi öncesi patoloğ eşliğinde aspirasyon yapıldı ve yeterli materyal elde edilene kadar işlem tekrar edildi. İİAB değerlendirmesi pozitif, negatif ve PIN olarak yapıldı. Tüm olguların sitolojik ve patolojik preparatları retrospektif olarak aynı patoloğ tarafından değerlendirildi. Tanısal histolojik gruplar non-neoplastik, PIN ve malign lezyonlar olarak belirlendi. Histolojik gruplar arasında karşılaştırma yapılarak, PIN'nin hipoekoik lezyonlarla birlikte görülme oranı ve serum PSA değerleri üzerine etkisi araştırıldı.

BULGULAR

Tru-cut biyopsi sonuçlarına göre 39 olgunun 14'ünde kanser, 10'unda PIN ve 15'inde non-neoplastik lezyon olduğu saptandı (Tablo I). Tru-cut ile İİAB sonuçları karşılaştırıldığında, biyopsisi malign olan 14 olgunun 13'ünde, 10 PIN olgusunun birinde, 15 non-neoplastik olgunun birinde pozitif sitoloji bulundu (Tablo II). TRUS görüntüleri ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında kanser olgularında % 85.7 (12/14), PIN olgularında % 90 (9/10), non-neoplastik olgularda % 40 (6/15)

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Başasistanı

² Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Asistanı

³ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği Uzmanı

⁴ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Şef Muavini

⁵ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği Şefi, Doç.Dr.

Tablo I. Tru-cut Biyopsi Sonuçları

	Sayı	%
Malign	14	36
PIN	10	26
Non-neoplastik	15	38
Toplam	39	100

Tablo II. Tru-cut ile İİAB Sonuçlarının Karşılaştırması

Tru-cut	Sayı	İ İ A B		
		Malign	PIN	Negatif
Malign	14	13	0	1
PIN	10	1	2	7
Non-neoplastik	15	1	1	15
Toplam	39	15	3	23

oranında hipoekoik lezyon saptandı (Tablo III). Serum PSA değerleri ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında adenokarsinom olgularının % 86'sında, PIN olgularının ise % 70'inde PSA normalden yüksek bulundu (Tablo IV).

PIN saptanan 10 olgunun beşinde serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında (ortalama 7 ng/ml), ikisinde ise 10 ng/ml'nin üzerinde (ortalama 11 ng/ml) bulundu. Diğer üç hastada ise PSA 3 ile 4 ng/ml arasındaydı. PSA değerlerinin biyopside PIN tanısı konmuş olgulardaki dağılımı incelendiğinde düşük ve yüksek grade PIN arasında bir fark görülmedi. PSA, adenokarsinom olgularının % 50'sinde ve PIN olgularının % 20'sinde 10 ng/ml'nin üzerinde bulundu.

Tablo III. TRUS Görüntüleri ile Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırması

	Sayı	Hipoekoik	Normal
Malign	14	12	2
PIN	10	9	1
Non-neoplastik	15	6	9
Toplam	39	27	12

Tablo IV. Serum PSA Değerleri ile Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırması

Tru-cut	Sayı	PSA Değerleri (ng/ml)		
		< 4	4-10	> 10
Malign	14	2	5	7
PIN	10	3	5	2
Non-neoplastik	15	9	5	1
Toplam	39	14	15	10

TARTIŞMA

Prostat spesifik antijen, önemli bir tümör belirleyicisidir. Prostata spesifik fakat kanser spesifik olmayan PSA 34-kd glikoprotein yapısındadır (17, 23). Prostat kanserinin tanısında ve özellikle tedavisinin takibinde değerli olmasına karşın BPH'lı hastaların da % 20'sinde yüksek olarak bulunabilir (10, 19). Literatürde, PIN tespit edilen olguların yaklaşık yarısında PSA değerlerinin 4.0 ng/ml'nin üzerinde olduğu görülmektedir (1, 2, 4, 5, 15). Brawer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 26 BPH'lı hastada ortalama PSA değeri 2.1 ng/ml (0.3-4.7 ng/ml), 14 insidental karsinom saptanan olguda 35.1 ng/ml (0.9-234 ng/ml) ve invaziv karsinom mevcut olmayan 25 PIN olgusunda 5.6 ng/ml (0.3-22.0 ng/ml) olarak bulunmuştur (8). Burada üzerinde durulması gereken nokta PIN bazal hücre tabakasında meydana gelen değişikliklerin serum PSA değeri üzerindeki etkisidir. Yine benzer bir çalışmada prostatta palpabl nodül saptanan olgulara, ultrason eşliğinde yapılan iğne biyopsisi sonuçları ile PSA değerleri karşılaştırıldığında histopatolojik olarak benign olan 36 olguda ortalama PSA 5.8 ng/ml, PIN saptanan 15 olguda ortalama PSA 7.8 ng/ml ve karsinomlu olgularda ortalama PSA 18.3 ng/ml olarak bulunmuştur (4). Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ortalama PSA değerleri PIN olguları için 9.5 ng/ml, benign lezyon saptanan olgularda 4.7 ng/ml, karsinom olgularında 84 ng/ml olarak bulunmuştur (14).

Prostatektomi veya ultrason eşliğindeki biyopsilerin değerlendirildiği çalışmaların sonuçları, yüksek serum PSA değerleri ile PIN olguları arasında gerçek bir uyum olduğunu göstermektedir. PIN'nin sıklıkla karsinoma eşlik ettiği ve ilk biyopside karsinom tespit edilmemiş ancak PSA değerleri yüksek bulunan olgularda bulunduğu bildirilmektedir (6, 15). Bu çalışmada da PIN ile serum PSA arasında uyum olduğu gözlemlendi. PIN ile PSA arasındaki bu ilişki PSA'nın önemini vurgulamakta ve erken tanı veya izlemde kullanım sıklığını da arttırmaktadır (3, 5). PSA değerlerinin biyopside PIN tanısı konulmuş olgulardaki dağılımı incelendiğinde düşük ve yüksek grade PIN arasında bir fark görülmemesi, iğne biyopsi materyali dışında kalmış yüksek dereceli PIN alanı olasılığı ile açıklanabilir.

Transrektal ultrason prostatın görüntülenmesinde değerli bir metottur. Ancak bazı araştırmacılara göre ultrason bulgularının sensitivite ve spesifitesi düşüktür (21). Prostat karsinomu çoğunlukla periferik zonda hipoekoik lezyon oluşturmaktadır (13). PIN tespit edilen olguların çoğunda, ultrason eşliğinde biyopsi periferik zondaki hipoekoik lezyonlardan yapılmıştır. Bu da PIN'nin karsinom gibi hipoekoik lezyon oluşturabildiğini göstermektedir (7). Çalışmamızda biyopside PIN saptanmış 10 olgunun dokuzunda hipoekoik, birinde ise isoekoik görüntü elde edilmiştir. Brawer ve ark. PIN tanısı almış sekiz olgulu küçük bir seride, tekrarlanan biyopsi ve transüretral rezeksiyon sonrası üç olguda invaziv karsinom saptandığını bildirmişlerdir (7). Olgu sayısı az olan diğer bir çalışmada

primer biyopsi sonucu PIN saptanan 21 olgunun rebiyopsisinde 12 olguda (% 57) karsinom bulunmuştur (6). Ayrıca bu çalışmada düşük grade PIN'li 11 olgunun sadece ikisinde invaziv karsinom bulunurken, yüksek grade PIN tespit edilen 10 olgunun tümünde invaziv kanser tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, yarı yarıya tespit edilen düşük ve yüksek grade PIN olgularından sadece yüksek grade PIN saptanan bir olgunun bir ay sonra tekrarlanan biyopsisinde karsinom tespit edilmiştir. Diğer olguların ise kontrolü yapılamamıştır. Literatürde tekrarlanan biyopside invaziv karsinom saptanan PIN olgularının derecesi ile ikinci biyopsi sonucu arasında yüksek bir uyum olması, yüksek grade PIN ile karsinom arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır (2, 7, 15). Çalışmamızın amacı, PIN olgularında transrektal ultrasonografi görüntülerinin ve serum PSA değerlerinin araştırılması olduğu halde, Tru-cut biyopsi sonuçları ile yüksek korelasyon gösteren İİAB sonuçlarına da değinmek istedik. İzlemi gereken olgular olarak karşımıza çıkan PIN olgularının takibinde biyopsiden daha az invaziv olan bir yöntem gereksinimi, İİAB'nin değerini bir kez daha gündeme getirmektedir. İİAB sonuçlarına bakıldığında biyopside malignite saptanmış 14 olgunun, 13'ünde, 10 PIN olgusunun birinde, 15 non-neoplastik olgunun birinde pozitif sitoloji bulunmuştur.

Bulgular incelendiğinde, İİAB iyi diferansiye prostat karsinomu olan bir olguda yalancı negatif sonuç vermiştir. Buna karşılık yüksek grade PIN olan bir olguda İİAB pozitif olarak değerlendirilmiş, tekrarlanan biyopside karsinom saptanmıştır. İİAB sonucu malign, Tru-cut biyopsi sonucu non-neoplastik olan bir olguda biyopsi tekrarlanmış ve prostat karsinomu saptanmıştır. Bu nedenle İİAB sonucu gerçek yalancı pozitif olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda İİAB'nin genel doğruluk derecesi %92 olarak bulunmuştur. Bu da bize izlemin İİAB ile güvenilir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, kimi olgularda PIN makroskobik boyutlarda lezyon yapabilir ve oluşturduğu hipokoik alanlar TRUS ile saptanabilir. Serum PSA değerleri, PIN olgularının önemli bir bölümünde normalden yüksek bulunmuştur. Bu saptamalar histopatolojik olarak PIN tanısı alan olguların, invaziv karsinom ile olan ilişki ve beraberliğinden dolayı, yakın izleminin gerektiğini göstermektedir. İzlem, biyopsi sonuçları ile yüksek uyum gösteren İİAB ile yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *Urology*. 34:6, 1989.
2. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer*. 59:788-94, 1987.
3. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate specific antigen. *Urology*. 34:9, 1989.

4. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: significance and management. In: Williams RD. ed. *Problems in urology: Controversies in prostate cancer management*. Philadelphia: PA, Lippincott. 1989; 392-407.

5. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion. *Hum Pathol*. 23(3):142, 1992.

6. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, et al. The significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*. 38:103-7, 1991.

7. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia: a lesion which may be confused with cancer on prostate ultrasound. *J Urol*. 142:1510-12, 1989.

8. Brawer MK, Rennels MA, Schifman RA, et al. Serum PSA in men undergoing simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol*. 92:760, 1989.

9. Drago JR, Mostofi FK, Lee F. Introductory remarks and workshop summary. *J Urol*. 6:2-3, 1989.

10. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol*. 138:1181-4, 1987.

11. Kastendiek H. Correlations between atypical primary hyperplasia and carcinoma of the prostate. A histological study of 180 total prostatectomies. *Pathol Res Pract*. 169:366-87, 1980.

12. Kovi J, Mostofi FK, Heshmat MY, et al. Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Cancer*. 61:555-61, 1988.

13. Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, et al. Prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound and digital rectal examination for screening. *Urology*. 32:167-80, 1988.

14. Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, et al. Use of transrectal ultrasound and prostate specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Radiology*. 168:389-94, 1988.

15. Markham CW. Prostatic intraepithelial neoplasia: Detection and correlation with invasive cancer in fine-needle biopsy. *Urology*. 34(6):44, 1989.

16. Mc Neal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol*. 17: 64-71, 1986.

17. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, et al. Prostatic-specific antigen: An immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*. 48:1229-32, 1981.

18. Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 145:907-23, 1991.

19. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JT, et al. Prostate specific antigen in the preoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 139:766-72, 1988.

20. Oyasu R, Bahnson RR, Nowels K, et al. Cytological atypia in the prostate gland: Frequency, distribution and possible relevance to carcinoma. *J Urol*. 135:959-62, 1986.

21. Rifkin MD. Prostate ultrasound. *Semin Ultrasound, CT, MR*. 9:352-69, 1988.

22. Srigley J, King S, Van Nostrand AWP, et al. The "preneoplastic" prostate: A giant section whole organ study of 72 radical prostatectomies. *Lab Invest*. 54:61A, 1986.

23. Stein BS, Peterson RO, Vangore S, et al. Immunoperoxidase localization of prostate-specific antigen. *Am J Surg Pathol*. 6:553-7, 1982.