

## بررسی تشخیصی سرطان پروستات با روش TURP در بیماران با بیوپسی منفی قبلی و سطح بالای PSA و علائم ادراری تحتانی (LUTS) مثبت

دکتر رضا مهدوی<sup>۱</sup>، دکتر کیوان آقامحمدپور<sup>۲</sup>، دکتر سید علیرضا غریفی<sup>۳\*</sup>

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱/۱۷

### چکیده

**مقدمه:** استفاده از رزکسیون پروستات از طریق مجرا در بیماران با سطح بالای PSA و علائم ادراری تحتانی که بیوپسی های منفی قبلی داشته‌اند محل اختلاف می‌باشد. این مطالعه در نظر دارد ارزش تشخیصی رزکسیون پروستات از طریق مجرا را در تشخیص سرطان پروستات در این بیماران بررسی نماید.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی به بررسی ۴۰ بیمار با علائم ادراری تحتانی و افزایش PSA که مورد بیوپسی پروستات ده تا دوازده‌گانه با گاید سونوگرافی ترانس رکتال قرار گرفته بودند و نتیجه بیوپسی ایشان منفی بود، انجام شد. پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک، علائم (بر اساس IPSS) معاینه توشه رکتال سطح PSA و نتیجه سونوگرافی ترانس رکتال، بیماران مورد پیگیری قرار گرفتند و PSA آن‌ها ۳ و ۶ ماه بعد کنترل شد و بیمارانی که همچنان PSA بالا داشتند مورد بیوپسی دوازده تا هجده‌گانه ترانس رکتال تحت گاید سونوگرافی قرار گرفتند. در نهایت بیمارانی که طی دو نوبت بیوپسی منفی داشتند مورد TURP قرار گرفتند و نمونه‌های حاصل جهت بررسی آسیب شناسی ارسال شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از t-test استفاده شد.

**نتایج:** از بین ۴۰ بیمار مورد بررسی پس از انجام TURP، ۱۴ مورد سرطان گزارش شد (۳۵٪) که چهار نمونه (۲۵/۸۷٪) گرید بالا و شش نمونه (۴۲/۸۵٪) امتیاز گلیسون ۳+۴ و چهار نمونه (۲۵/۸۷٪) امتیاز گلیسون ۲+۳ داشتند. داده‌های حاصل از دو گروه دارای سرطان و فاقد سرطان از نظر سن PSA اولیه و ۶ ماه بعد، امتیاز IPSS و حجم پروستات اختلاف آماری نداشت.

**نتیجه گیری:** انجام TURP در تشخیص سرطان پروستات در بیماران با سطح بالای PSA و علائم ادراری تحتانی مثبت که دو نوبت بیوپسی منفی قبلی داشته‌اند می‌تواند موثر باشد.

**یافته‌ها:** در بیماران مشکوک به سرطان پروستات که علیرغم بیوپسی منفی همچنان شک بالا به سرطان وجود دارد TURP می‌تواند در تشخیص بسیار مفید باشد. در مطالعه حاضر میزان تشخیص TURP در بیماران با دو نوبت بیوپسی منفی قبلی ۳۵ درصد بوده است.

**کلید واژه‌ها:** سرطان پروستات، رزکسیون پروستات از طریق مجرا، آنتی ژن اختصاصی پروستات

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره دوم، ص ۱۷۸-۱۷۸، خرداد و تیر ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: مشهد، خیابان شهید چمران، بیمارستان امام رضا، بخش اورولوژی و پیوند، تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۲۲۵۶۱

Email: aghoreifi@yahoo.com

### مقدمه

ولی در حال حاضر بیماران عمدتاً به دلیل بروز علائم انسدادی ادراری مورد ارزیابی PSA قرار می‌گیرند و به دنبال آن در صورت بالا بودن PSA آماده بیوپسی می‌شوند. با توجه به پایین بودن ویژگی DRE و PSA بسیاری از این بیماران فقط به عنوان BPH

سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان مردان و دومین علت شایع مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در مردان می‌باشد (۱) سنجش آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) و انجام توشه رکتال (digital rectal exam) جهت غربالگری این بیماران توصیه شده

<sup>۱</sup> متخصص اورولوژی، فلو شیب پیوند کلیه، استاد بخش اورولوژی و پیوند بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم

<sup>۲</sup> رزیدنت اورولوژی، بخش اورولوژی و پیوند بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

<sup>۳</sup> رزیدنت اورولوژی، بخش اورولوژی و پیوند بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد (نویسنده مسئول)

شناخته می‌شوند (۲،۳) به دلیل آنکه حدود ۳۵-۲۵ درصد از سرطان‌های پروستات در بیوپسی‌های اولیه تشخیص داده نمی‌شوند، بسیاری از بیماران با بیوپسی منفی اولیه حداقل یک نوبت دیگر مورد بیوپسی قرار می‌گیرند (۴،۵) طبق مطالعات انجام شده در ۱۰ درصد موارد، سرطان پروستات با وجود بیوپسی‌های منفی قبلی که به روش ترانس رکتال با گاید سونوگرافی انجام شده است تشخیص داده نمی‌شوند ولی همچنان سطح PSA در TRUS به آرامی بالا می‌رود (۶) استفاده از TURP در این گروه از بیماران که بیوپسی‌های منفی قبلی داشته‌اند ولی همچنان سطح PSA بالا یا افزایش یابنده دارند محل اختلاف می‌باشد (۷) استفاده از این روش از این نظر مورد توجه قرار گرفته که اکثر سرطان‌های ناحیه بینابینی در بخش قدامی پروستات قرار دارند که دسترس به آن توسط بیوپسی TRUS مشکل است (۹) لذا این مطالعه در نظر ارزش تشخیص TURP را در بیماران با علائم ادراری تحتانی (LUTS) و PSA بالا یا افزایش یابنده که بیوپسی پروستات منفی داشته‌اند بررسی نماید.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۴۰ بیمار مراجعه کننده به مرکز آموزش درمانی امام رضا(ع) مشهد در فاصله آذرماه ۸۷ لغایت آذر ۸۸ انجام گردید. بیماران با علائم ادراری تحتانی (LUTS) که PSA بالا یا افزایش یابنده و یا یافته غیر طبیعی در توشه رکتال داشتند و بیوپسی پروستات آن‌ها در دو نوبت منفی بود. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبل و ضریب اطمینان ۹۵ درصد و درصد خطای ۰.۱۲ تعیین گردید.

شرایط ورود به مطالعه شامل بیمارانی می‌شد که در فاصله زمانی یاد شده با علائم LUTS مراجعه و بدلیل PSA بالا مورد بیوپسی پروستات به روش ۱۰ تا ۱۲ با گاید سونوگرافی ترانس رکتال قرار گرفته بودند و نتیجه بیوپسی ایشان از لحاظ وجود سرطان پروستات منفی بود. این بیماران مورد ارزیابی دقیق از نظر شرح حال و معاینه بالینی قرار گرفتند و اطلاعات لازم از جمله شاخص‌های دموگرافیک، علائم پروستات براساس سیستم امتیازدهی بین‌المللی (IPSS)، معاینه توشه رکتال، سطح PSA و نتیجه سونوگرافی ترانس رکتال ایشان مثبت گردید. سپس PSA بیماران یاد شده ۳ و ۶ ماه بعد مجدداً اندازه گیری شد. مواردی که PSA آن‌ها افت نمود از مطالعه خارج شدند. در پایان ماه ششم بیماران که PSA آن‌ها همچنان بالا یا افزایش یابنده بود مجدداً مورد بیوپسی به روش دوازده تا هجده‌گانه ترانس رکتال تحت گاید

TURP به روش عمقی انجام و بیوپسی‌های عمیق از زون‌های مختلف تا کپسول برداشته شده و نمونه‌ها جهت بررسی پاتولوژی از نظر وجود سرطان پروستات ارسال گردید. نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS-15 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. روش آنالیز داده‌ها T-Test بود و مقادیر  $P > 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

۴۰ بیمار طبق روش گفته شده در بخش قبل مورد TURP قرار گرفتند. متوسط سن بیماران  $63/61 \pm 3/27$  (دامنه ۷۸-۵۱) سال بود که ۱۶ نفر (۴۰٪) سن بالای ۶۰ سال داشتند. متوسط IPSS در این بیماران  $20/15 \pm 4/13$  (دامنه ۲۵-۱۵) بود. متوسط حجم پروستات بیماران که توسط سونوگرافی ترانس رکتال محاسبه شده بود  $43/57 \pm 3/32$  بود که از این بین ۱۶ مورد (۴۰٪) هموزن و ۲۲ مورد (۶۰٪) نان هموزن بود. متوسط PSA اندازه گیری شده در نوبت اول ( $1/01 \pm 1/64$ )، در نوبت دوم (سه ماه بعد)  $14/50 \pm 1/58$  و نوبت سوم (شش ماه بعد)  $16/30 \pm 1/43$  بود.

پس از بررسی پاتولوژیک نمونه‌های حاصل از TURP، ۱۴ مورد سرطان گزارش شد (۳۵٪) که از میان آن‌ها چهار نمونه ( $28/57$ ٪) گرید بالا، ۶ نمونه ( $42/85$ ٪) امتیاز گلیسون (۳+۴) و چهار نمونه ( $28/57$ ٪) امتیاز گلیسون (۲+۳) داشتند.

جدول ۱ مقایسه داده‌های حاصل را در دو گروه دارای سرطان و فاقد سرطان پس از انجام TURP نشان می‌دهد. در گروه فاقد سرطان متوسط سنی  $63/50 \pm 3/21$  (دامنه ۷۵-۵۴) و در گروه دارای سرطان  $63/7 \pm 3/37$  (دامنه ۷۸-۱۵) بود که اختلاف آماری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ) یافته‌های PSA بیماران نیز در سه نوبت مورد بررسی اختلاف آماری نشان نداد. حجم پروستات در گروه فاقد سرطان  $45/21 \pm 3/13$  و در گروه سرطانی  $38/14 \pm 2/23$  بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. متوسط IPSS نیز در گروه فاقد سرطان ۳.۳  $21/33 \pm 9$  و در گروه سرطانی ۳.۳  $19/24 \pm 64$  بود که اختلاف آماری بین دو گروه مشاهده نشد.

جدول شماره (۱): مقایسه شاخص‌های آماری در گروه فاقد سرطان و دارای سرطان

سن (سال)	اول PSA (ng/ml)	سه ماه بعد PSA	شش ماه PSA بعد	IPSS	حجم پروستات (سی سی)
گروه فاقد سرطان	63/50±3/21 (54-71)	14/83±1/46 (8-21)	21/28±1/78 (10-22)	21/23±2/99 (16-25)	45/21±3/13 (30-65)
گروه سرطانی	63/71±3/37 (51-78)	14/28±1/39 (9-20)	17/83±1/51 (15-24)	19/24±3/64 (18-25)	38/14±2/23 (22-70)
P ارزش	0/875	0/485	0/237	0/535	0/211

### بحث و نتیجه گیری

حدود ۷۰ درصد سرطان‌های پروستات از ناحیه محیطی منشأ می‌گیرند، در حالی که ۲۰ درصد از ناحیه بینابینی و ۱۰ درصد از ناحیه مرکزی منشأ دارند. افزایش PSA در مردان علل مختلفی دارد ولی افزایش بیش از ۰/۷۵ng/dl در سال اندیکاسیون انجام بیوپسی است. بیوپسی روتین، ناحیه محیطی را می‌سنجد و ۳۰ درصد باقیمانده پروستات بدون نمونه‌گیری باقی می‌ماند (۷) در بیماران با PSA بالا، میزان تشخیص سرطان پروستات می‌تواند از ۷۷ درصد در اولین نوبت بیوپسی TRUS تا ۹۹ درصد در چهارمین نوبت بیوپسی افزایش یابد. ولی بیوپسی TRUS روش تهاجمی است که می‌تواند منجر به عوارضی همچون عفونت، خونریزی سپسیس شود (۸) و همکاران عنوان نموده‌اند که در صورت منفی بودن دو نوبت اول بیوپسی، میزان تشخیص سرطان پروستات تا ۱۰ درصد کاهش می‌یابد (۵).

استفاده از TURP در تشخیص سرطان پروستات در بیماران با PSA بالا و بیوپسی منفی قبلی مورد اختلاف می‌باشد (۷). استفاده از این روش از این نظر مورد توجه قرار گرفته که اکثر سرطان‌های ناحیه بینابینی در بخش قدامی پروستات قرار دارند که دسترس به آن توسط بیوپسی TRUS مشکل است (۹) و Stuber همکاران از ویژگی‌های متفاوت این دسته از سرطان‌های ناحیه بینابینی خبر داده‌اند که درجه پایین‌تری به نسبت سرطان‌های ناحیه محیطی داشته‌اند (۱۰) ارزش تشخیصی TURP در شناسایی سرطان‌های پروستات در مطالعات مختلف از ۸ درصد در مطالعه ITO و همکاران (۱۱) تا ۵۷ درصد در مطالعه Puppo و همکاران (۱۲) متغیر بوده است. این در حالیست که برخی دیگر از مطالعات ارزش انجام TURP را بیش از بیوپسی TRUS ندانسته‌اند

(۱۵-۱۳). در مطالعه حاضر ۳۵ درصد از بیماران با علائم LUTS و PSA بالا که سابقه دوسری بیوپسی کلاسیک منفی داشته‌اند، در TURP سرطان پروستات داشتند که از بین آن‌ها ۲۸.۵۷ درصد درجه بالا ۲۸/۵۷ درصد امتیاز گلیسون ۳+۳، ۸۵/۲۴ درصد امتیاز گلیسون ۳+۴ داشته‌اند. این نتایج موافق نظر مطالعاتی است که TURP را در تشخیص سرطان پروستات مفید داشته‌اند ولی بر خلاف نظر Stuber و همکاران موارد مثبت از لحاظ پاتولوژی درجه بالا داشته‌اند که نیازمند روش‌های درمانی بیشتر می‌باشد و این مسئله بر ارزش تشخیص این دسته از سرطان‌های پروستات می‌افزاید.

Kitamura و همکاران پیشنهاد کردند که TURP فقط باید در بیماران با شکایت LUTS انجام شود به دلیل آنکه اکثر سرطان‌های پروستات که از لحاظ بالینی ارزشمندی باشند توسط بیوپسی معمول دوازده تا هجده‌گانه تشخیص داده می‌شوند (۱۶) با این وجود Van reterghem و همکاران از بهبود علائم انسدادی مثانه، نرمال شدن PSA و تشخیص سرطان‌های پروستات ارزشمند به دنبال TURP خبر داده‌اند (۱۷) که مطالعه حاضر نیز موید این مسئله می‌باشد. لیکن انجام TURP در بیماران فاقد علائم LTUS، صرفاً بر اساس افزایش PSA، با توجه به این مطالعه قابل قضاوت نمی‌باشد و لذا مطالعات با تعداد بیمار بیشتر و گروه کنترل مناسب جهت بررسی این مسئله پیشنهاد می‌گردد.

نگرانی‌هایی در مورد درمان سرطان پروستات به دنبال انجام TURP وجود دارد. Puppo و همکاران عنوان کردند که TURP اثر منفی بر روی رادیکال پروستاتکتومی متعاقب آن ندارد (۱۲). این در حالیست که در مطالعه قبل، رادیکال پروستاتکتومی به دنبال TURP به دلیل فیبروز بافتی و آسیب گردن مثانه و کپسول،

پروستاتکتومی لاپاروسکوپیک به عنوان روش مفید و بی خطر به دنبال TURP معرفی شده است (۲۲) جهت تایید اثرات دراز مدت TURP بر روی پیامد سرطان‌های پروستات، مطالعات کوهورت با زمان پیگیری مناسب بیشتر توصیه می‌گردد.

مشکل‌تر گزارش شده بود (۱۸) با این وجود، در مطالعات اخیر عوارض و نتایج عملکردی (مانند کنترل ادرار و نعوظ مناسب) در عمل‌های رادیکال پروستاتکتومی به دنبال TURP مشابه عمل بدون سابقه TURP بوده است (۱۹) همچنین تأثیر TURP بر روی گسترش تومور مورد تایید قرار نگرفته است (۲۰، ۲۱) اخیراً

## References:

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *J Clin* 2010;60:277.
- Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, Stamm B, Lehmann K, Tscholl R. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng/ml combined with free-to-total ratio 20% or less: the Auro experience. *J Urol* 2001; 166:851-5.
- Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, Bhadkamkar V, Johnston DA, Naccarato W et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate specific antigen reflex range of 2. 5 to 4 ng/ml. *Urology* 2000;56:1000-6.
- Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC et al. Psa, psa density, psa density of transition zone, free/ total psa ratio, and psa velocity for early detection of prostate cancer in men with serum psa 2. 5 to 4. 0 ng/ml. *Urology* 1999;54:517-22.
- Roehel KA, Antenor JV, Catalona WJ. Serial biopsy result in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-9.
- Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auprich M, Salfellner M, Rehak P et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative trans rectal prostate biopsy. *Urology* 2003; 60:883-7.
- Vanasupa BP, Miller TA, and Schwartz BF. Diagnosis of prostate adenocarcinoma using transurethral resection of the prostate after multiple negative transrectal biopsies and persistently elevated prostate-specific antigen level. *Urology* 2000; 56:1056xi.
- Ahn HS, Kwon CH, Joo KG. Comparative analysis of the prostate cancer detection rate according to region and number of biopsy in patient with elevated serum PSA. *Korean J Urol* 2006;47:591-5.
- Egger SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2. 6 to 4. 0 ng/ml and an initially negative biopsy. *J Urol* 2005;174:500-4.
- Steuber T, Karakiewicz PI, Augustin H, Erbersdobler A, Lange I, Haese A et al. Transition zone cancers undermine the predictive accuracy of Partin table stage prediction. *J Urol* 2005;173:737-741.
- Ito H, Yamaguchi K, Kotake T, Matsuzaki O and Nagao K. Usefulness of aspiration cytology in prostate cancer detection. *Int Urol Nephrol* 1995; 27:97-100.
- Puppo P, Intorini C, Calvi P, and Naselli A. Role of transurethral resection of prostate and biopsy of the peripheral zone in the same session after repeated negative biopsies in the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49:873-8.
- Chen SS, Chiu LP and Chen KK. Comparison of transrectal ultrasound- guided biopsy of the prostate and transurethral resection of the prostate cancer in patients with moderate urinary tract symptoms. *J Chin Med Assoc* 2010;73:568-72.
- Bach T, Geavlete B, Pfeiffer D, Wendt-Nordahl G, Michel MS and Gross AJ. TURP in patients with biopsy- proven prostate cancer: sensitivity for cancer detection. *Urology* 2009; 73:100-4.

15. Rovner ES, Schanne FJ, Malcovicz SB, Wein AJ. Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or increasing prostate specific antigen following multiple negative transrectal biopsies. *J Urol* 1997; 158:138-41.
16. Kitamura H, Masumori N, Tanuma Y, Yanase M, Itoh N, Takahashi A et al. Does transurethral resection of the prostate facilitate detection of clinically significant prostate cancer that is missed with systematic sextant and transition zone biopsies? *Int J Urol* 2002; 9:95-9.
17. Van Renterghem K, Van Koevinge G, Achten R, Van Kerrebroeck P. Clinical relevance of transurethral resection of the prostate in asymptomatic patients with an elevated prostate specific antigen level. *Eur Urol* 2007; 52:819-26.
18. Djavan B, Mazal P, Zlotta A, Wammack R, Ravery V, Remzi M et al. Pathologic features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection Study. *Prostate* 2001;47:111-7.
19. Palisaar JR, Wenske S, Sommerer F, Hinkel A, Noldus J. Open radical retropubic prostatectomy gives favorable surgical and functional outcomes after transurethral resection of the prostate. *BJU Int.* 2009; 104:611-5.
20. Schwemmer B. Does transurethral resection of prostatic carcinoma promote tumor spread? *Urol Int* 1986; 41:284-8.
21. Pansadoro V. Transurethral resection of the prostate and metastatic prostate cancer. *Cancer* 1991; 68:1895-8.
22. Teber D, Cresswell J, Ates M, Erdogru T, Hruza M, Gözen AS et al. Laparoscopic radical prostatectomy in clinical T1a and T1b prostate cancer: oncologic and functional outcomes-a matched pain analysis. *Urology* 2009; 73:577-81.