

Tekrarlayan prostat biyopsilerinde ideal bir biyopsi şeması var mıdır? PCA3 PSA kadar faydalı mıdır?

Dr. Kaya Horasanlı, Dr. Mustafa Aydın

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Prostate biopsy is the golden standard procedure for patients with prostate cancer doubt. Because of inadequate detection rate of sextant biopsy scheme of Hodge and the suggestive properties of new biopsy schemes about the morphology of cancer, extended or saturation biopsy concept had aroused. Anesthesia should be done prior to biopsy and the suggested method is to block of periprostatic nerves by using 1-2 % Lidocain. As there is no exact number of core or the sights, a number of 4 to 6 cores from apex, middle and basis is suggested. There is no need sampling from transitional zone in extended biopsy. Saturation biopsy described as taking more than twenty cores systematically. There is no superiority of saturation to extended biopsy as a first step. The patients with ongoing cancer suspect, asiner small atypical proliferation (ASAP) or high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) in the first biopsy needs a second one. In such rebiopsy situations saturation biopsy highly recommended.

It is still controversial who should be biopsied for prostate cancer diagnosis. Because of low positive predictive values prostate specific antigen (PSA) and digital rectal examination (DRE) new laboratory tests are becoming as an issue. Prostate cancer gene 3 (PCA3) is a gene based protein expressed extensively in cancer tissue. Although PCA3 found superior in regard of for prediction of rebiopsy to PSA, there is still need for comprehensive trials before its routine clinical use.

ÖZET

Prostat biyopsisi prostat kanseri şüphesi olan hastalarda tanı için altın standart yöntemdir.

Hodge ve arkadaşlarının tanımladığı standart sekstant biyopsinin kanser saptamadaki yetersizliği ve yeni biyopsi şemalarının kanserin morfolojisi hakkında da fikir vermesinden ötürü genişletilmiş biyopsi ve saturasyon biyopsisi kavramları ortaya çıkmıştır. Biyopsi öncesi mutlaka anestezi yapılmalıdır ve %1-2'lik lidokainle yapılan periprostatik sinir bloğu önerilen yöntemdir. Genişletilmiş biyopside optimal örnekleme sayısı ve lokalizasyonlar kesin olarak tanımlanamasa da standart sekstant biyopsiye ek olarak 4-6 adet lateral apeks, mid ve bazal biyopsi alınması önerilmektedir. Transizyonel zon biyopsisi genişletilmiş biyopside önerilmez. Saturasyon biyopsisi ise sistematik olarak 20'den fazla kor alınması şeklinde tanımlanır. İlk biyopsi yaklaşımı olarak saturasyon biyopsisinin, genişletilmiş biyopsiye üstünlüğü gösterilememiştir. Kanser şüphesinin devam ettiği ve ilk biyopsisinde atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazi (HGPIN) saptanan olgularda tekrar biyopsi gerekmektedir. Bunun gibi tekrarlayan biyopsi gerekliliğinde ise saturasyon biyopsileri kuvvetle önerilmektedir.

Prostat kanseri tanısında hangi olgulara biyopsi yapılması gerektiği hala tartışmalı bir konudur. Prostat spesifik antijen (PSA) ve parmakla rektal muayene (PRM)'nin düşük pozitif prediktif değerlerinden ötürü kime biyopsi gerektiği konusunda yeni testler gündeme gelmiştir. Prostat kanseri geni 3 (PCA3) de kanserli dokuda yoğun olarak eksprese edilen gen bazlı bir proteindir. PCA3 ile ilgili çalışmaların çoğunda tekrarlayan biyopsi gerekliliğini öngörmede PCA3'ün PSA'ya üstün olduğu gösterilse de klinik kullanıma girmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prostat biyopsisi poliklinik şartlarında sık uygulanan işlemlerden biridir. Prostat kanseri kuşkusu olan hastalardan tanı koyabilmek için biyopsi dışında bir seçenek yoktur. Arzu edilen, biyopsi yapılacak olgunun bazı klinik ve biyokimyasal belirleyicilerle net olarak tanımlanması ardından biyopsi ile kanserin olup olmadığının açıkça ortaya konabilmesidir. Maalesef prostat kanseri tanısında ne kullandığımız klinik belirleyici parmakla rektal muayene (PRM) ne de biyokimyasal belirleyici prostat spesifik antijen (PSA) biyopsi yapılacak olguların seçiminde net yol gösterici olamamaktadır. Biyopsi yapılacak olguları net olarak belirleyemiyorsak bir sonraki adımda gerçekleştirdiğimiz biyopside kanser tespit edilmeyen olgularda kanser yoktur dememiz de olanaksız olmaktadır.

Sorunu kısaca iki ana noktada tanımlayabiliriz. İlki, hangi olgularda biyopsi yapmamız gerektiği konusunda net fikrimiz yoktur. İkinci hangi biyopsi yöntemi ile kanser ya da değil tanıyı tam olarak koyabileceğimizi bilmiyoruz. Bu yazıda, güncel veriler ışığında biyopsi adayı olan olgularda tekrarlanan biyopsilerin nasıl olması gerektiğinden ve biyopsi yapılacak olguların seçim ölçütleri arasında prostat kanseri geni 3 (PCA3)'ün yerinden söz edeceğiz.

Prostat biyopsisinin gerçekleşme ve gelişim süreci izlendiğinde 1937'de parmak kılavuzluğunda yapılmasının Astraldi tarafından tanımlandığını görürüz. Bu tanımlamadan yıllar sonra 1989 yılında Hodge ve arkadaşları standart sekstant biyopsiyi tanımlamıştır (1, 2). Standart sekstant prostat biyopsisi ile prostat kanserinin tespit

Tablo 1. Amerikan Üroloji Derneği (AUA), Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Şebekesi (NCCN) 2009 Kılavuzlar

	AUA	EAU	NCCN
Biyopsi Endikasyonu	PSA ve PRM temel alınır Yaş, PSA velositesi, PSA dansitesi, aile öyküsü, ırk, önceki biyopsiler, komorbidite göz önünde Bireysel risk değerlendirilmesi Ultrason bulgusundan bağımsız	PSA düzeyi ve PRM temel Biyolojik yaş, potansiyel komorbidite (ASA indeksi, Charlson Komorbidite İndeksi) İlk PSA yükselmesi acil biyopsi gerektirmez	Pozitif PRM, normal PSA PSA ve PSA velositesi: a- PSA <2.5 ve velosite >0.35 b- PSA 2.6-4 c- PSA >4 ve velosite >0.75 Psa 4-10 ya da fPSA/TPSA <%10 d- PSA >10 e- 3-12 ay öncesinde biyopsi öyküsü ve PSA >10 f- Irk
Anestesi	Zorunlu	Ultrason kılavuzluğunda periprostatik blok İntrarektal lokal anestetik instilasyonu bloğa kıyasla daha az etkin	Topikal lidokain jel prob yerleştirilmesinde etkili. Periprostatik enjeksiyon ağrı önlemede etkili Özel durumlarda intravenöz analjezi ve anestezi
Standart biyopsi	8-12 kor periferel zonda apeks, midgland ve bazis. Ayrıca lateral	Sekstant biyopsi yetersiz Biyopsi örnekleri lateral ve posteriorda olabildiğinde uzaktan	12 kor; 6 sekstant, 6 lateral periferel ayrıca palpabl nodül ve kuşkulu görüntüde
Genişletilmiş biyopsi	Prostatın anteriorundan ve transizyonel zondan ek doku	Ek örnekler PRM ve TRUS kuşkulu alanlardan 30-40ml prostat hacminde en azından 8 kor alınmalı. 12 kordan fazla anlamsız, tartışmalı	Genişletilmiş 12 kor biyopsi, lateral ve sekstant, lezyona yönelik örnek alımı.
Transizyonel zon biyopsisi		Bazal biyopsi sırasında transizyonel zon biyopsisiyle çok düşük tespit oranları Transizyonel zon örnekleme tekrarlanan biyopsilerde	Rutin biyopside transizyonel zon biyopsisi önerilmez PSA yüksekliği devam ediyorsa tekrarlayan biyopsilerde transizyonel zon biyopsileri önerilir
	AUA	EAU	NCCN
Biyopsi Endikasyonu	PSA ve PRM temel alınır Yaş, PSA velositesi, PSA dansitesi, aile öyküsü, ırk, önceki biyopsiler, komorbidite göz önünde Bireysel risk değerlendirilmesi Ultrason bulgusundan bağımsız	PSA düzeyi ve PRM temel Biyolojik yaş, potansiyel komorbidite (ASA indeksi, Charlson Komorbidite İndeksi) İlk PSA yükselmesi acil biyopsi gerektirmez	Pozitif PRM, normal PSA PSA ve PSA velositesi: a- PSA <2.5 ve velosite >0.35 b- PSA 2.6-4 c- PSA >4 ve velosite >0.75 Psa 4-10 ya da fPSA/TPSA <%10 d- PSA >10 e- 3-12 ay öncesinde biyopsi öyküsü ve PSA >10 f- Irk
Anestezi	Zorunlu	Ultrason kılavuzluğunda periprostatik blok İntrarektal lokal anestetik instilasyonu bloğa kıyasla daha az etkin	Topikal lidokain jel prob yerleştirilmesinde etkili. Periprostatik enjeksiyon ağrı önlemede etkili Özel durumlarda intravenöz analjezi ve anestezi

edilme oranı %20-35 arasında bildirilmektedir (2). Bu bugünkü önerilerle prostat kanseri kuşkusunu duyulan bir olguda standart sekstant biyopsi yaptığınızda prostat kanseri olgularının 2/3'ü kadarını belirleyememek demektir. Standart biyopsiyle sağlanan tanı oranları tahmin edilebileceği gibi tatmin edici değildir. Prostat biyopsisi her ne kadar poliklinik şartlarında uygulanıyorsa da konforlu olmayan, invaziv bir işlemdir. Standart prostat biyopsisinin günlük uygulamada yerini almasından sonra prostat kanseri tanısında daha doğru tanı şemaları geliştirmek

üzere arayış başlamıştır. Geliştirilecek yaklaşımlar hem hasta morbiditesini azaltmalı, prostat biyopsisinin daha kolay uygulanabilmesini olası kılmalı hem de daha yüksek prostat kanseri tanı oranları sağlayabilmelidir. Bu amaca yönelik olarak ilk yaklaşım standart sekstant biyopside parça alınan odaklara ek olarak diğer prostat alanlarından da biyopsi alınmasıdır (3). Prostattan daha geniş alanda biyopsi alınmasının önünü açan, prostata yönelik etkili lokal anestezi yöntemlerinin geliştirilmesidir. Doğru tanı ve konfor temelinde standart biyopsiden sonraki aşama

genişletilmiş biyopsidir. Genişletilmiş biyopside 10-12 kor biyopsi alınır. Bir ileri aşama olan satürasyon biyopsisinde ise 20 ve üzeri kor alınır (4). Genişletilmiş biyopsiden satürasyon biyopsisine uzanan süreç son 10 yılda hızla gerçekleşmiştir. Bu gelişmeye ek olarak önemli bir değişim; prostat biyopsisinin artık sadece bir tanı yöntemi olmasından öte prostat kanserinin doğru morfolojik karakterizasyonunu sağlayacak bilgilendirici bir yöntem olarak nitelenmesidir. Tahmin edilebileceği gibi prostat kanserinin morfolojisi hakkında ayrıntılı bilgi sağlanması

bir yandan izlem bir yandan da yeni tedavi yöntemlerinin uygulanması açısından farklı perspektifler doğurabilecektir. Bir başka şekilde ifade edersek, tanı koymak kadar varsa tümörün hacmini ve farklılaşmasını bilmek sonraki yaklaşım için bize kılavuz olacaktır.

Yazının başlığı bir anlamda prostat kanserinde biyopsi endikasyonlarının net olduğunu varsaymakta ve tekrarlanan biyopsilerde kuralların nasıl koyulması gerektiğini sorgulamaktadır. Ancak hangi olgularda biyopsi alınacağına yönelik kılavuzlarda bilgi verilse de kullanılan iki temel belirleyici; PSA ve PRM düşük pozitif prediktif değere sahiptir. Dolayısıyla ilk biyopsi kararı önemli bir grup olguda gereksiz biyopsi yapılacağı farkındalığıyla gerçekleştirilir. Biyopsi kriterleri netleşmedikçe tekrarlanan biyopsilerde de aynı kaygı taşınabilir. Ne zamana kadar biyopsi tekrarı sorusunun yanıtı güçleşir.

Anestezi

Bir zorunluluk olarak karşımızda olan tekrarlanan prostat biyopsisi herşeyden önce daha çok konfor bozulması demektir. Parmak kılavuzluğunda gerçekleştirilen ilk biyopsilerde anestezi uygulanmazken günümüzde biyopsi öncesinde anestezi uygulanması zorunludur ve anestezi uygulamadan biyopsi yapmak malpraktis sayılmaktadır (3). Prostat biyopsisi sırasında duyulan ağrı yalnızca kor sayısı ile ilgili değildir. Biyopsi sırasında probun hareketi ve prostat kapsülünden iğne geçişi ağrı sebebi olabilir. Prostat biyopsisinde uygulanacak anesteziye yönelik değişik yöntemler tanımlanmıştır. Çok sayıda randomize çalışmada %1-2'lik lidokainle uygulanan periprostatik sinir bloku ağrı kontrolü ve konfor açısından en iyi olarak tanımlanmaktadır (5, 6).

Hangi olgulara prostat biyopsisi yapmalıyız sorusunu yanıtlayacak bilimsel veriler tam olmasa da çeşitli uluslararası kuruluşlar biyopsi endikasyonu ve biyopsi şekliyle ilgili kılavuzlar yayınlamaktadır (Tablo 1).

Genişletilmiş biyopsi

Erken dönemde prostat kanseri tanısı ve uygun tedavi yaklaşımını sağlayabilecek optimal örnekleme sayısı ve lokalizasyonu belli değildir. Prostat lateral boynuzundan örnekleme yapılması tanıyı %25 oranında artırır (3, 7). Biyopsiler prostat bezinin periferel bölgesinde apeks ve bazal bölgesine yönlendirildiğinde benzer şekilde ciddi tanı artışları sağlanabilirken mid biyopsilerde daha düşük oranlar elde edilir. Buna karşın transizyonel zon biyopsileri kanser tanı oranını %0.5-3 arttırır (3, 7, 8).

Tablo 2. Genişletilmiş biyopside prostat büyüklüğü ve kor sayısı arasındaki ilişki

Otör	Dergi	Prostat Hacmi (cc)	Önerilen Kor
de la Taille ¹²	Urology 2003	40	12-14
Ficarra ¹³	Eur Urol 2005	<30 >30	8 12-14
Inahara ¹⁴	Urology 2006	<30 35	8 12
Damiano ¹⁵	Prostate Cancer Prostatic Dis 2006	<50 51	8-14 14

Tablo 3. Satürasyon biyopsisi çalışmaları (2006-2009)

Otör	Yıl	Hasta	Kor	Kanser Tanısı (%)
Jones ¹⁶	J Urol 2006	139	24	44.6
Guichard ¹⁷	Eur Urol 2007	1000	21	42.5
Lane ¹⁸	J Urol 2008	257	24	42.8
Simon ¹⁹	BJU Int 2008	40	139	45
Scattoni ²⁰	Eur Urol 2009	617	24	46.8

Hipoekoik alanlara hedeflenen biyopsiler anlamlı bir tanı artışı sağlamaz (9).

Optimal biyopsi sayısını tanımlamaya yönelik belirsizliği önlemeyi amaçlayan yakın zamanlı bir çalışmada 8 ve 12 kor biyopsi alınan örneklerde tanı anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (10). Prostat büyüklüğü arttıkça prostat kanseri tanı oranı ters olarak düşmektedir (11). Prostat büyüklüğüne göre alınacak biyopsiyi tanımlamayı amaçlayan çok sayıda çalışma vardır (Tablo 2). Majör uluslararası kılavuzlara göre önerilen genişletilmiş biyopsi şeması 6 standart sekstant biyopsiye ek olarak 4-6 adet lateral apeks, mid ve bazal biyopsi alınmasıdır. Transizyonel zon biyopsisi genişletilmiş biyopside önerilmez (9).

Satürasyon biyopsisi

Biyopside alınan kor sayısını artması, sistematik bir şekilde 20'den fazla kor alınmasını içeren satürasyon biyopsisi fikrini yaratmıştır. Fizikte ve kimyada satürasyon madenin plato konsantrasyona ulaştığı anı simgeler. Satürasyon fikri prostat biyopsisine uygulandığında teorik olarak örnekleme tekniği tüm prostat kanserlerini belirlemelidir. Başlangıçta genel ya da reyonel anestezi ile uygulanan yöntem son zamanlarda periprostatik sinir blokajıyla poliklinik şartlarında da yapılabilir. Satürasyon biyopsisinde alınan ortalama kor sayısı 23-24 olmakla birlikte 139'a kadar örnekleme bildirilmiştir (Tablo 3).

Eichler ve ark. 12 kor üzerinde biyopsi alınması durumunda anlamlı bir yarar sağlanamayacağını bildirmişlerdir (21). Jones ve ark. da 10-12 korun üzerinde biyopsinin başlangıçta uygun olmadığını bildirmiştir (22). Pepe ve ark. 24-37 kor ve 18 kor şemalarını karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada prostat kanseri tanı oranının artmadığını bildirmişlerdir (9). Descazeud ve ark. başlangıç biyopsi yaklaşımı olarak 21 kor biyopsi ile 10-12 kor biyopsi şemalarını karşılaştırdıklarında benzer tanı oranları bildirmişlerdir (23). Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada Delongchamps ve ark. otopside 36 kor biyopsi uygulayarak prostat kanseri oranlarını araştırmışlardır (24). Çalışmalarında 18 kor biyopsiden sonra tanı oranının artmadığını bildirmişlerdir. Scattoni ve ark. gerçekleştirdiği prospektif bir çalışmada başlangıçta 18 kor biyopsinin 12 kor biyopsiye kıyasla prostat kanser tanı oranını arttırmadığı bildirilmiştir (%39.9/38.4, P= 0.37) (25). Lane ve ark. ise yanlış negatif oranının başlangıçtaki satürasyon biyopsisinde geleneksel biyopsiyle aynı olduğunu bildirmiştir (18). Guichard ve ark. ilk yaklaşım olarak standart sekstant biyopsi, her periferel zon için 3 ek posterolateral ve her transizyonel zon için 3 biyopsi uygulanan 1000 olguda ardından 21 kor satürasyon biyopsisi uygulamışlardır. Tanı oranlarında anlamlı olmayan düzelme bildirmişlerdir (17).

Uygulanan biyopsi şemalarında amaç bildirildiği kadar az biyopsi kor sayısı ile kanserlerin %95'inin tespit edilebilmesidir. Bu kay-

“İlk yaklaşım olarak satürasyon biyopsisi iyi bir seçenek olmasa da kuşkunun devam ettiği durumlarda, negatif biyopsi varlığında daha doğru prostat tümör volümünü ve grade tespiti sağlar.”

gıyla geliştirilen kullanıcı dostu bir modele göre; PRM negatif, prostat volümü <60 gr ve yaşı <65 olgularda 16 kor biyopsi yeterlidir. PRM negatif, prostat <60 gr ve yaşı 65 olan olgularda 14 kor biyopsinin iki farklı kombinasyonu en avantajlı olarak görülmektedir. Sonuç olarak PRM pozitif olan olgularda 10 kor biyopsi kanserlerin %95'ini tanıır (19). Literatürde satürasyon biyopsisinin ilk biyopsi yaklaşımı olarak uygulanmaması yönünde ciddi kanıtlar vardır. Tek bir hasta sözsuyusa bireysel yaklaşımlar kanser tanı oranını optimize edebilir.

Tekrarlanan biyopsi

Negatif biyopsi sonucu olan, PRM ya da PSA tetkikiyle prostat kanseri kuşkusu devam eden olgularda ve ilk biyopside atıpkı küçük asiner proliferasyon (ASAP), yüksek dereceli prostatik intraepitelial neoplazi (HGPIN) gibi histolojik bulguları olan bireylerde biyopsi tekrarı gereklidir. Başlangıçta uygulanacak 10-12 kor biyopside kanserlerin üçte biri yakalanamaz. Önceki biyopsi şemasından bağımsız olarak satürasyon biyopsileri ile kanser tanı oranı %30 olarak bildirilmektedir (26).

Satürasyon biyopsisi aktif izlem protokolüne aday olgularda da uygulanmalıdır. Satürasyon biyopsisi standart biyopsiye göre prostat kanserinin yaygınlığının ve grade'nin daha doğru değerlendirilmesini sağlar (22). Fokal tedavi düşünüldüğünde satürasyon biyopsisi yapılması yararlıdır (27).

İlk yaklaşım olarak satürasyon biyopsisi iyi bir seçenek olmasa da kuşkunun devam ettiği durumlarda, negatif biyopsi varlığında daha doğru prostat tümör volümü ve grade tespiti sağlar (9). Uluslararası kılavuzlara göre tekrarlanan biyopsi zorunluluklarında satürasyon biyopsisi kuvvetle önerilmektedir.

Transperineal yaklaşım

Transperineal ve transrektal yaklaşımla prostat kanseri tanıma oranları eşit sayıda

kor biyopsisi yapıldığında denktir (28). Son yıllarda transperineal yaklaşımla daha düşük komplikasyon ve daha yüksek kanser tanıma oranları bildirilmektedir. Transperineal yaklaşımda prostat apeksine longitudinal yönde girilir ve prostat periferel zondan daha etkili örnekleme sağlanır. Biyopsi tabancası daha iyi kontrol edilebilir, örnekler tüm prostata uniform olarak dağıtılabilir. Li ve ark. satürasyon biyopsisinde kullanılmak üzere 11 bölge kalıp kılavuzluğunda bir satürasyon biyopsisi şeması tanımlamıştır. Transperineal satürasyon biyopsisi güvenli ve etkili bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (29).

Geometrik yaklaşım temel alındığında apeks ve anterior bölge en iyi transperineal yaklaşımla, bazis ise transrektal yaklaşımla örneklenebilir. Kombine yaklaşım daha yüksek tanı oranları sağlasa da anestezi gereken morbit bir yaklaşım olduğundan önerilmemektedir.

Yeni Görüntüleme Yöntemlerinin Önemi

Prostat biyopsisinde radyolojik olarak tanımlayamadığımız olası kanser odağını tespit için yönelik bir yaklaşım uygularız. Kanser odağını tanımlayabilecek radyolojik veriler elde edebilirsek biyopsi örnekleme yerini odaklara yönlendirir biyopsinin tanı doğruluğunu arttırabiliriz. Kanser odağındaki yeni angiogenez odaklarının tespitine yönelik görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Prostat kanseri dokusu artmış küçük ve uniform mikrodamar dansitesiyle karakterizedir. Renkli Doppler görüntüleme ve power Doppler görüntüleme neovasküler odağı belirler. Ancak renkli Doppler ultrasonografinin prostat kanseri tanısındaki sensitivitesi %49-87 ve spesifitesi %38-93 olarak bildirilmektedir.

Ultrasonda kullanılan kontrast ajanlar özel gaz mikrotubullerinin yumuşak bir jelle kaplanması sonunda oluşur. Bu ajanlar kapiller damarlardan geçebilecek büyüklükte, kandan daha reflektiftir. Daha iyi akım tespitine olanak yaratırlar. Bu partiküllerin vibrasyonları çevredeki dokulardan daha yüksek dalgalar yaratır ve bu değişim problemler yakalanabilir. Böylelikle prostat kanserindeki neovasküler anatomi tespit edilebilir. Fraucher ve ark. %53 sensitivite ve %72 spesifite bildirmişlerdir (30). Prostat kanserinin benign lezyonlardan ayrılmasında %70 pozitif prediktif değeri vardır. Üç boyutlu kontrast kullanılan power Doppler ultrasonografi, PRM, PSA düzeyi, gri skala ultrasonografi ve tek başına power Doppler ultrasonografiden daha etkili bir diyagnostik seçenek olarak durmaktadır. Prostat kanseri tanısında en uygun kombinasyon 3 boyutlu kontrastlı power Doppler ultrasonografi ve PSA olarak görülmektedir (9).

“Çeşitli çalışmalarda PCA3 testinin hem biyopsi kararının verilmesinde hem de masum ve klinik önemli kanserin ayırımında kullanılabileceği bildirilmektedir (33, 34).”

Gerçek zamanlı elastografi prostat kanseri tanısında yeni bir modalitedir. Kompresyon ve relaksasyon sırasında dokuda oluşan dirençlilik farklılıkları gerçek zamanlı gözlenir. Uygulayanın deneyimi ve baskı derecesinin subjektifitesi limitasyonlardır (9).

Bugün için ideal biyopsi kor sayısı ve lokalizasyonu ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Başlangıçta genişletilmiş prostat biyopsisi yeterlidir. Kuşkunun devamında ya da aktif izlemin düşünüldüğü durumlarda satürasyon biyopsileri gereklidir.

PCA3 PSA kadar faydalı mıdır?

Prostat kanseri tanısı yalnızca prostat biyopsisi ile konur. Hangi olgulara biyopsi yapacağımız konusunda bize yardımcı olan PSA ve PRM'nin pozitif prediktif değeri düşüktür. Bir yanda tanı koymak için biyopsi yapma zorunluluğu öte yanda hasta seçiminde bize yeterince yardımcı olmayan iki tetkik yer alır. Biyopsi için daha düşük PSA değerlerinin alınması invazif, rahatsız edici bir işlem olan biyopsinin daha çok yapılmasına yol açacaktır. Eşik değer yukarıda tutulduğunda daha az biyopsi yapılabilecek ancak anlamlı prostat kanserleri yakalanamayabilecektir. Dolayısıyla pozitif biyopsi olasılığını arttıracak ve gereksiz biyopsi sayısını azaltabilecek yeni bir tanı testine şiddetle ihtiyaç vardır (31). İdeal olarak bu yeni test aynı zamanda aktif tedavi gerektiren anlamlı prostat kanseri ile izlem yapılabilecek düşük volümlü tümörleri ayırt edebilmelidir.

Prostat kanseri geni 3, yüksek derecede prostat kanserine spesifik gen bazlı bir belirleyicidir. PCA3 testinde bazisten apekse doğru yapılan PRM sonrasında idrarda PCA3 ve PSA mRNA düzeyi ölçülür (32). PCA3 skoru PCA3 mRNA/PSA mRNA x1000 formülüyle hesaplanır. Çeşitli çalışmalarda PCA3 testinin hem biyopsi kararının verilmesinde hem de masum ve klinik önemli kanserin ayırımında kullanılabileceği bildirilmektedir (33, 34).

Bilindiği gibi 2.5-10ng/ml arasında PSA değeri olan ya da kuşkulu PRM bulgusu olan olguların %75'inde ilk biyopside tümör belirlenemez. Tekrarlayan biyopside bu ol-

“Bu haliyle PCA3’ün PSA kadar faydalıdır demek zordur. Ancak; PCA3 skor ölçümü prostat biyopsisi kararının verilmesinde ve aktif izlem düşünülen olguların seçiminde yardımcı olabilir.”

guların %10-35’inde prostat kanseri tespit edilir (35). Marks ve ark. yaptığı çalışmada daha önce tek ya da çok negatif prostat biyopsi sonucu olan PSA değeri 2.5 olan 233 olguda PCA3 skoru total PSA değerine kıyasla tekrar biyopsi sonucunu öngörmeye daha yüksek tanı doğruluğu göstermektedir (36). PCA3 skorunda yükselme tekrarlanan biyopside pozitif sonucun çıkma ihtimalinin arttığını düşündürür. PCA3 skoru için ideal bir eşik değeri henüz tanımlanmamışsa da Haese ve ark. yaptığı Avrupa kaynaklı 463 tek ya da çok negatif biyopsisi olan olgunun değerlendirildiği çalışmada 35 olarak alınmıştır. Bu değer prostat kanserinin belirlenmesinde sensitivite ve spesifite açısından optimal dengeyi sağladığı bildirilmiştir (33). Aynı çalışmada PCA3 testinin tekrarla-

nan biyopsinin sonucunu predikte etmekte tanı doğruluğu, serbest PSA yüzdesinden yüksek olarak bildirilmiştir. Ayrıca PCA3 skorunun prediktif değerinin önceki biyopsi sayısından, yaştan, prostat hacminden ve total PSA değerinden bağımsız olduğu bildirilmektedir (33). Ailevi prostat kanseri öyküsü olan ancak kuşkulu PRM bulgusu olmayan ve PSA değeri normal olan olgularda biyopsi endikasyonunun konulmasında PCA3 skorunun kullanılması konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak PCA3 skor yüksekliği sebebiyle tanı konmuş olgular bildirilmiştir. Total PSA değeri 2.5-10ng/ml olan olgularda biyopsi kararının verilmesinde PCA3 skorunun kullanımıyla ilgili çok merkezli, çok ülkeli bir Avrupa çalışması sürmektedir (37). İlgili çalışmada PSA değeri 2.5- 10 arasında olan ve biyopsi planlanan 237 olgudaki ön sonuçlar artan PCA3 skorunun artan pozitif biyopsi olasılığıyla uyumlu olduğunu göstermiştir. PCA3 skorunun biyopsi sonucunu öngörmeye tanı doğruluğu PSA’dan yüksektir.

PSA yüksekliği olan ancak PCA3 skoru düşük olan olgularda biyopsinin negatif çıkma olasılığı vardır. Bu konuda henüz bilimsel veri birikimi yeterli değildir. Ancak çok sayıda olgu bildirim bu ihtimali desteklemektedir.

Prostat kanseri tanısı almış ancak tümör yükünü bilemediğimiz birçok olgu vardır. Klinik olarak anlamlı tümör söz konusuysa enerjik tedavi, buna karşın düşük volümlü

tümör varlığında aktif izlem gündeme gelebilir. Radikal prostatektomi yapılan 96 olguda prostattaki tümör volümü ile PCA3 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir (34). Ortalama PCA3 skoru, Gleason skoru 7 olan olgularda 6 olanlara kıyasla anlamlı olarak yüksektir. Düşük volümlü (<0.5ml) ve Gleason skoru 6 olgularda PCA3 skoru yüksek hacimli ve yüksek Gleason skorlu olgulara kıyasla anlamlı olarak düşüktür. Bir başka çalışmada radikal prostatektomi yapılmış 72 olguda PCA3 skoru ile tümör volümü arasındaki ilişki teyit edilmiştir (38). Avrupa çalışmasında PCA3 skorunun T2 tümörlerde T1c tümörlere kıyasla, Gleason skoru 7 olgularda <7 kıyasla ve anlamlı tümörü olanlarda masum tümörü olanlara (T1c, PSA dansitesi <0.15 ve Gleason 6, pozitif kor yüzdesi %33) kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir (33).

PSA’nın klinik kullanımı konusunda ciddi uluslararası çalışma birikim vardır. Tüm bu birikime karşın tartışmalar sürmektedir. Bu haliyle PCA3’ün PSA kadar faydalıdır demek zordur. Ancak; PCA3 skor ölçümü prostat biyopsisi kararının verilmesinde ve aktif izlem düşünülen olguların seçiminde yardımcı olabilir. Biyopsi sonucunu öngörme amaçlı çoklu değişkenli lojistik regresyon modellerine PCA3 testinin eklenmesi bu testin var olan tanı yöntemlerinin bir tamamlayıcısı olabileceğini ve daha bilgili biyopsi kararlarının verilebileceğini göstermiştir (39).

Kaynaklar

1. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol. Cutan Rev. 1937; 41: 421.
- 2.. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided trans-rectal core biopsies of the prostate. J. Urol. 1989; 142: 71-4, discussion 74-5.
3. Scattoni V, Zlotta S, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur. Urol. 2007; 52: 1309-22.
4. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J. Urol. 2001; 166: 86-91, discussion 92.
5. Akan H, Yıldız O, Dalva I, Yücesoy C. Comparison of two periprostatic nerve blockade techniques for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: bilateral basal injection and single apical injection. Urology 2009; 73: 23-6.
6. Ashley RA, Inman BA, Routh JC et al. Preventing pain during office biopsy of the prostate: a single center, prospective, double-blind, 3-arm, parallel group, randomized clinical trial. Cancer 2007; 110: 1708-14.
7. Siu W, Dunn RL, Shah RB et al. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. J. Urol. 2005; 174: 505-9.
8. Philip J, Hanchanale V, Foster CS, Javle P. Importance of peripheral biopsies in maximising the detection of early prostate cancer in repeat 12-core biopsy protocol. BJU Int. 2006; 98: 559-62.
9. Scattoni S, Maccagnano C, Zanni G et al. Is extended and saturation biopsy necessary? Int J Urol. 2010; 17 (5): 432-49.
10. de La Rosette JMCH, Wink MH, Mamoulakis C et al. Optimizing prostate cancer detection : 8 versus 12 core biopsy protocol. J. Urol. 2009; 182: 1329-36.
11. Djavan B. Prostate biopsies and Vienna Nomograms. Eur. Urol. Suppl. 2006; 5: 500-10.
12. 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 2003; 61: 1181-6.
13. Ficarra V, Novella G, Novara G et al. The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. Eur. Urol. 2005; 48: 932-7.
14. Inahara M, Suzuki H, Kojima S et al. Improved prostate cancer detection using systematic 14-core biopsy for larger prostate glands with normal digital rectal examination finding. Urology 2006; 68: 815-19.
15. Damiano R, Autorino R, Perdoni S et al. Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection? Prostate Cancer Prostatic Dis. 2003; 6: 250-5.
16. Jones SJ, Patel A, Schoenfeld L et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J. Urol. 2006; 175: 485-8.
17. Guichard G, Larre S, Gallina A et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. Eur. Urol. 2007; 52: 430-5.
18. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly A, Schoenfeld L, Magi-Galluzzi C, Stephen Jones L. Saturation technique does not decrease cancer detection during follow-up after initial prostate biopsy. J. Urol. 2008; 179: 1749-50.
19. Simon J, Kuefer R, Bartsch G Jr et al. Intensifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: a step in the wrong direction. BJU Int. 2008; 102: 459-62.
20. Scattoni V, Raber M, Abdollah F et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. Eur. Urol. 2009; 57: 1-8.
21. Eichler K, Hempel S, Wilby J et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J. Urol. 2006; 175: 1605-12.

22. Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2007; 99: 1340–4.
23. 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.* 2006; 24: 676–80.
24. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2009; 103: 49–54.
25. Scattoni V, Roscigno M, Raber M et al. Initial extended transrectal prostate biopsy – are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J. Urol.* 2008;179: 1327–31.
26. Patel AR, Jones JS. Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr. Opin. Urol.* 2009; 19: 232–7.
27. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB et al. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2005; 66: 356–60.
28. Kawakami S, Okuno T, Yonese J et al. Optimal sampling sites for repeat prostate biopsy: a recursive portioning analysis of three-dimensional 26-core systematic biopsy. *Eur. Urol.* 2007; 51: 675–83.
29. Li H, Yan W, Zhou Y et al. Transperineal ultrasound-guided saturation biopsies using 11-region template of prostate: report of 303 cases. *Urology* 2007; 70: 1157–61.
30. Frauscher E, Helweg G, Gotwald TF et al. The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. *Radiology* 1998; 209: 417.
31. Tombal B. Over and underdiagnosis of prostate cancer: the dangers. *Eur Urol Suppl.* 2005: 511–3.
32. Groskopf J, Aubin SM, Deras IL et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem.* 2006;52: 1089–95.
33. Haese A, de la Taille A, Van Poppel H et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol.* 2008; 54: 1081–8.
34. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol.* 2008; 179: 1804–9.
35. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol.* 2006; 61: 142–53.
36. Marks LS, Fradet Y, Deras IL et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69: 532–5.
37. de la Taille A, Irani J, de Reijke T, Haese A. Improved prediction of biopsy outcome using Prostate Cancer gene 3 (PCA3) in men undergoing an initial biopsy. *Eur Urol Suppl.* 2009; 8: 193.
38. Whitman EJ, Groskopf J, Ali A et al. PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol.* 2008; 180: 1975–8.
39. Schilling D, de Reijke T, Tombal B, de la Taille A, Hennenlotter J, Stenzl A. The Prostate Cancer gene 3 assay: indications for use in clinical practice. *BJU Int.* 2010; 105 (4): 452-5.