

Satürasyon tekniği başlangıç prostat biopsisi sonrasında takip süresince kanser oranını azaltmaz

Dr. Ali İhsan Arık

Ankara Onkoloji Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Saturation Technique Does Not Decrease Cancer Detection During Followup After Initial Prostate Biopsy

Brian R. Lane, Craig D. Zippe, Robert Abouassaly, Lynn Schoenfield, Cristina Magi-Galluzzi, J. Stephen Jones

From the Glickman Urological and Kidney Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Journal of Urology 179: 1746-1750, Mayıs 2008.

ABSTRACT

Purpose: It has been reported that the prostate cancer detection rate in men with prostate specific antigen 2.5 ng/ml or greater undergoing saturation (20 cores or greater) prostate biopsy as an initial strategy is not higher than that in men who undergo 10 to 12 core prostate biopsy. At a median followup of 3.2 years we report the cancer detection rate on subsequent prostate biopsy in men who underwent initial saturation prostate biopsy.

Materials and Methods: Saturation prostate biopsy was used as an initial biopsy strategy in 257 men between January 2002 and April 2006. Cancer was initially detected in 43% of the patients who underwent saturation prostate biopsy. In the 147 men with negative initial saturation prostate biopsy followup including digital rectal examination and repeat prostate specific antigen measurement was recommended at least annually. Persistently increased prostate specific antigen or an increase in prostate specific antigen was seen as an indication for repeat saturation prostate biopsy.

Results: During the median followup of 3.2 years after negative initial saturation prostate

biopsy 121 men (82%) underwent subsequent evaluation with prostate specific antigen and digital rectal examination. Median prostate specific antigen remained 4.0 ng/ml or greater in 57% of the men and it increased by 1 ng/ml or greater in 23%. Cancer was detected in 14 of 59 men (24%) undergoing repeat prostate biopsy for persistent clinical suspicion of prostate cancer. No significant association was demonstrated between cancer detection and initial or followup prostate specific antigen, or findings of atypia and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial saturation prostate biopsy. Cancers detected on repeat prostate biopsy were more likely to be Gleason 6 and organ confined at prostatectomy than were those diagnosed on initial saturation prostate biopsy.

Conclusions: Previous experience suggests that, while office based saturation prostate biopsy improves cancer detection in men who have previously undergone a negative prostate biopsy, it does not improve cancer detection as an initial biopsy technique. We now report that the false-negative rate on subsequent prostate biopsy after initial saturation prostate biopsy is equivalent to that following traditional prostate biopsy. These data provide further evidence against saturation prostate biopsy as an initial strategy.

Key Words: prostate, biopsy, prostatic neoplasms, prostate-specific antigen, ambulatory surgical procedures

ÖZET

Amaç: Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 2.5 ng/ml üstünde olanlarda prostat biyopsi yöntemi olarak başlangıçta yapılan satürasyon biyopsisinde (20 ve üstü), 10 ya da 12 kor biyopsi yöntemine göre daha yüksek oranda kanser saptanmadığı daha önceki çalışmalarda bildirilmişti. Ortalama 3.2 yıllık takip süresince başlangıçta satürasyon biyopsisi yapılan hastalarda, ek yapılan biyopsilerle kanser tespit etme oranları bu çalışma ile sunulmaktadır.

Yöntem: Ocak 2002 ve Nisan 2006 arası 257 hastaya başlangıç biyopsi yöntemi olarak satürasyon biyopsisi yapıldı. Bu hastalarda %43 oranında kanser bulundu. biyopsisi negatif gelen 147 hasta en az yılda bir PSA ve rektal muayene ile takip edildi. PSA düzeyi devamlı artış gösteren ya da artmış PSA durumunda tekrar satürasyon biyopsisi endikasyonu konuldu.

Bulgular: İlk negatif satürasyon biyopsisini takiben ortalama 3,2 yıl olan takip süresinde ,121(%82) erkek prostat spesifik antijen (PSA) ve parmakla rektal muayene ile takip edildi. Ortanca PSA düzeyi 4 ng/ml ve üstü olan %57 hastaya ve PSA düzeyi 1 ng/ml'den daha fazla artış gösteren % 23 hastaya biyopsi uygulandı. Tekrar biyopsisi yapılan 59 hastanın 14'ünde (%24) prostat kanseri bulundu. Başlangıç ya da takipteki PSA düzeyi, başlangıç satürasyon biyopsisindeki atipi ya da

prostat intraepitelyal neoplazi (PİN) varlığının, tekrar biyopsisinde kanser saptanması ile ilişkili olmadığı görüldü. Tekrar yapılan biyopside bulunan kanserdeki gleason skor 6 düzeyinin ve bu hastalara yapılan prostatektomi ile organ sınırlı kanser bulunma olasılığının, başlangıçta satürasyon biyopsisi ile tanı konulan kansere göre çok daha yüksek oranda olduğu anlaşıldı.

Sonuçlar: Satürasyon biyopsisi, başlangıç biyopsisi negatif olan hastalarda kanser saptanma olasılığını artırmasına rağmen, ilk başlangıç yöntemi olarak kullanıldığında kanser oranında artışa neden olmamaktadır. Bu çalışmada başlangıç satürasyon biyopsisinde saptanan yanlış negatiflik oranının, klasik prostat biyopsisi ile benzer düzeyde olduğu görülmüştür. Bu veriler, başlangıç biyopsi yöntemi olarak satürasyon biyopsisinin doğru olmadığı yönündeki diğer çalışmaları desteklemektedir.

Prostat kanseri tanısında transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde random biyopsi, ilk olarak Hodge tarafından 1989 yılında tanımlanmıştır (1). Yapılan sonraki çalışmalar klasik olarak 6 alandan yapılan bu biyopsi yönteminin önemli sayıda kanseri saptamadığı, bu nedenle lateral periferel zon biyopsilerinin de buna eklenmesi gerektiğini göstermiştir (2). Ancak 10-14 alandan alınan bu biyopsilerde bile yanlış negatiflik oranları olması nedeniyle, çok daha geniş alanlardan biyopsi alınması gündeme gelmiştir. Multipl negatif biyopsi sonrası 15 – 45 arası alanda yapılan genişletilmiş satürasyon biyopsilerinde, 3 kat daha fazla kanser saptanma oranları bildirilmiştir (3).

Başlangıçta bu yöntem operasyon odasında genel anestezi veya spinal anestezi ile ya da intravenöz sedasyonla yapılırken, günümüzde lokal anestezi ile ofis düzeyinde bile rahatlıkla yapılabilir (4). Bu çalışmayı yapan yazarlar, diğer yayınlarda bildirilen güzel sonuçlar ve lokal anestezi ile yaptıkları kendi deneyimlerinde, işlemin kolayca tolere edilebilmesi nedeniyle, kanser saptanma olasılığını artırabilmek amacıyla ilk tanı aşamasında satürasyon biyopsisi yönteminin kullanılabilirliğini düşünmüşlerdir. Ancak satürasyon biyopsisinin kanser saptama oranlarında artışa neden olmadığını erken sonuçların göstermesi üzerine, bu yöntemi standart olarak başlangıç biyopsisi olarak kullanmaktan vazgeçmişlerdir (5). Fakat hastalarda ileride gerekecek ek biyopsiler üzerinde, başlangıçta yapılan satürasyon biyopsisinin etkisi halen bilinmemektedir. Yazarlar ortalama 3 yıl takip ettikleri hastalar üzerinde, başlangıç satürasyon biyopsisinin sonraki prostat biyopsileri üzerindeki kanser

saptama olasılığı üzerindeki etkilerini bu çalışma ile ortaya çıkarmayı amaçlamışlardır.

Bu çalışmaya PSA'sı 2.5 ng/ml üstü veya anormal rektal muayene bulgusu olması nedeniyle prostat kanserinden şüphelenilen, en az 10 yıllık yaşam beklentisi olan ya da semptomları olan hastalar alınmıştır. Başlangıçta satürasyon biyopsisi yapılan 257 hasta ile birlikte toplam 772 hasta bu çalışma süresince izlenmiştir. Bu merkezde ağustos 2003'e kadar Gore tarafından tarif edilen 10 adet lateral kor biyopsisi yapılırken, sonrasında kanser saptama olasılığını artırma ve tekrarlayan biyopsilerden kaçınılma ümidiyle birincil biyopsi yöntemi olarak 24 alandan lokal anestezi ile satürasyon biyopsisi yapılmaya başlanmıştır. İlk yapılan 139 biyopside kanser oranlarında artış saptanmaması üzerine bir cerrah bu yöntemi terk ederken, çalışmanın validasyonu için diğer bir cerrah ise satürasyon biyopsisine devam etmiş. Şu an için klinikte kabul edilen standart yaklaşım başlangıç biyopsisinin 10-12 kor olarak alınması, 20-24 alandan alınan satürasyon biyopsisinin ise tekrarlayan biyopsi olarak düşünülmesidir.

Satürasyon biyopsisi hastaların onayından sonra lokal anestezi altında yapılmıştır. Hastaların hiçbirine lavman verilmemiş, biyopsi öncesi tek doz florokinolon verilmiştir. 10 mL lokal anestetik her 2 taraf bazal veya apekse, periprostatik sinir paketini içerecek şekilde yapılmıştır. TRUSG eşliğinde her 2 tarafta lateral taban (2 kor), lateral orta zon (3 kor), apeks (3 kor), parasagittal orta zon (2 kor) ve parasagittal bazal (2 kor) bölgelerden biyopsiler alınmıştır. Oluşan komplikasyonlar not edilmiştir. Kanser saptanan hastalarda uygulanan radikal prostatektomi materyali bir patolog tarafından düşük (0.5 mL'den küçük), orta (0.5 – 2 mL arası) ve yüksek (2 mL'den fazla) volümlü kanser olarak değerlendirilmiştir.

Prostat kanseri tanısının konulabilmesi amacıyla 257 hastaya ilk biyopsi yöntemi olarak satürasyon biyopsisinin yapıldığı bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 64 yıl, PSA ortalaması da 5.5 ng/ml imiş. biyopsi endikasyonu %12,7 hastada normal parmakla rektal muayene geri kalandaki ise PSA yükselmesi idi. Satürasyon biyopsisi yapılan bu hastalara 20 ile 33 kor, ortalama 24 kor alınırken, tüm hastalar bu işlemi tolere edebilmişler. 257 hastanın 110'unda (%42.8) kanser saptanmıştır. Prostat kanseri saptanmayan kalan 147 hastanın %82'si ortalama 3.2 yıl düzenli aralıklarla (en az yılda bir) PSA ölçümü ve rektal fizik inceleme ile takibe alınmıştır. PSA düzeyi 1 ng/ml'den daha fazla artan ya da başlangıç PSA düzeyinin %20'sinden daha fazla artış gösteren 59 hastaya yeniden biyopsi yapılmıştır. Bu biyopsilerin 52'si satü-

rasyon biyopsisi şeklinde iken, 7'sine standart 12 kor biyopsisi yapılmıştır.

Başlangıçta yapılan biyopsilere göre, tekrar biyopsi yapılan 59 hastada (n=14, %24) daha az oranda kanser bulunmuş (p<0.01). İlk biyopside evre T1c saptanma oranı %83, ortalama PSA düzeyi 5.8 ng/ml iken, ikincil yapılan biyopsilerde evre T1c %86, ortalama PSA düzeyi 5.5 ng/ml olarak bulunmuş (p>0.05). Pozitif kanserli kor yüzdesi (%5 ve %15) ve bu korlardaki kanser oranı (%10 ve %25), tekrarlayan biyopsilerde daha az oranda saptanmıştır. İkincil biyopsi yapılan grupta, PSA düzeyi 4 ng/ml altındaki 13 hastanın 3'ünde (%23), PSA düzeyi 4 ng/ml üstündeki 46 hastanın 11'inde (%24) kanser saptanmıştır (p>0.05).

Tekrarlanmış biyopside, başlangıçta yapılan biyopsiye göre daha az oranda yüksek dereceli PİN bulunmuş. Başlangıç biyopsisinde yüksek dereceli PİN ya da hücresel atipi varlığı, sonraki yapılan biyopside kanser bulunması ile ilişkilendirilememiştir. Başlangıçta yüksek dereceli PİN ve atipi bulunanlarda sonraki tekrarlayan biyopside %27 ve %36 kanser saptanırken, bulunmayanlarda bu oranlar sırasıyla %19 ve %21'dir (p>0.05 ve p>0.04).

Biyopsi sonrası kanser saptanan hastalara uygulanan tedaviler incelendiğinde; başlangıç biyopsisi sonrası kanser saptanan hastalarda yapılan radyasyon, cerrahi ve aktif takip oranları %41, %27 ve %22 iken, tekrarlayan ikincil biyopsilerde bu oranlar sırasıyla %14, %57 ve %21 olarak bulunmuştur (p=0.2). Son olarak patolojisi kanser saptanıp radikal prostatektomi uygulanan hastalar değerlendirildiğinde; başlangıç biyopsisinde kanser saptanan hasta grubunda, tekrarlayan biyopside kanser saptanan gruba göre gleason skoru 7 ve üstünün (%55 ve %29), organ dışı yayılım gözlenen hastalığın (%38 ve %14), orta ve ileri tümör volümünün (%69 ve %29) daha sık görülmeyle beraber, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı anlaşılmıştır. Buna neden olarak özellikle tekrarlayan biyopsi grubunda kanser saptanan hasta sayısının az olmasının (n=14) neden olduğu düşünülebilir.

YORUM

Geleneksel olarak yapılan 6 alanda prostat biyopsisinin yanlış negatif oranlarının kabul edilemeyecek şekilde yüksek olması, daha agresif biyopsi yöntemlerinin gündeme gelmesine neden olmuştur. PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda yapılan başlangıç biyopsisinde %40'dan fazla prostat kanseri saptanmıştır. Bu çalışmayı yapan yazarlar da 10 veya 12 kor biyopsi yapıldığında %45 oranında prostat kanseri tespit etmişlerdir (5).

Standart biyopsi sonrasında klinik olarak prostat kanseri şüphesi devam eden olgularda yapılacak ikincil biyopsinin satürasyon biyopsisi şeklinde olmasının, 12 kor biyopsiye göre kanser saptama olasılığını çok artırdığını yazarlar daha önceki çalışmalarında göstermişlerdir (6). Günümüzde başlangıç biyopsisi olarak standart kabul edilen 10 ya da 12 kor biyopsisinde 1/3 oranında kanserin yakalanamaması nedeniyle, başlangıç biyopsi yöntemi olarak satürasyon biyopsisinin yapılması düşünülmüştür. Ancak yazarların ön çalışmalarında başlangıçta yapılan satürasyon biyopsisinde, 10 kor biyopsisine göre daha yüksek oranda kanser (%45) saptanmışlardır (5). Benzer şekilde daha geniş serilerde başlangıç satürasyon biyopsisinde kanser saptama oranları %42.5 olarak bildirilmektedir (7). Prostat kanseri tanısının artırılabilmesi amacıyla başlangıç prostat biyopsisi olarak 10 – 12 kor yerine, satürasyon biyopsisinin yapılması ile ilgili ilk sonuçlar ümit kırıcıdır.

Başlangıç satürasyon biyopsisindeki yanlış negatiflik oranları henüz belli değildir. Bu çalışmadaki amaç, başlangıçta alınan 24 kor prostat biyopsisi sonrası saptanamayan kanser miktarının oldukça küçük olduğu ve klinik olarak önemsiz olabileceği hipotezinin doğruluğunu araştırmaktır. Yazarlar bu amaçla ortalama 3.2 yıl süresince PSA miktarı 1 ng/ml'den fazla artış gösteren (hastaların %23'ü) veya PSA düzeyi %20'den fazla artan (hastaların %19'u) veya şüpheli rektal muayenesi olanlara (hastaların %12.7'si) tekrar biyopsi yapmışlardır. Başlangıçta 6 alandan yapılan prostat biyopsilerini içeren daha önce yapılan çalışmalarda, tekrarlayan ikincil biyopsi sonrası bildirilen kanser oranı (%24),

ilk biyopsi yöntemi olarak satürasyon biyopsisinin tercih edildiği bu çalışma ile benzer düzeydedir (8). Yazarların başlangıçtaki satürasyon olmayan biyopsi sonrası, tekrarlayan biyopside tespit ettikleri %29 kanser oranının istatistiksel olarak bu oranlarla farklılık göstermediği izlenmektedir (yayınlanmamış veri). Başlangıç satürasyon biyopsisinde yüksek grade PIN ve atipi varlığında, tekrar biyopside daha fazla kanser görüldüğü dikkat çekmektedir. Ancak belki de grubun oldukça az sayıda olması nedeniyle bu istatistiksel olarak anlam ifade edecek düzeye ulaşmamaktadır. Başlangıç biyopsisi negatif gelen olgularda, daha sonraki biyopsilerde kanser saptanması ile ilgili risk faktörlerinin tespit edilebilmesi amacıyla daha geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlar daha önceki çalışmalarında satürasyon biyopsisinin, klinik olarak önemsiz prostat kanserinin tespitinde artışa neden olmadığını gösterdiklerini ifade etmektedirler (5). Bu veri, kullanılan biyopsi yönteminin, tümörün klinik olarak önem derecesini göstermede etkili olmadığı yönündeki diğer yayınlarla uyumluluk göstermektedir (9). biyopsi yöntemi ile tanı konulan prostat kanserinin ne kadar önemli olduğuna hasta ve doktor birlikte karar vermelidir. Burada önemli olan prostat kanseri tanısının konulmasından çok, aktif tedaviye hangi hastaların alınacağıdır. Bu çalışmada başlangıç ya da ikincil biyopsi yöntemi ile tanı konulan prostat kanserli hastalarda benzer oranlarda (%22 ve %21) aktif izlem seçeneği, tedavi yöntemi olarak seçilmiştir.

Bu çalışmada ilginç bir gözlem, başlangıç satürasyon biyopsisinde tespit edilemeyen sonraki biyopside tanı konulan prostat kan-

serinin çok daha az saldırgan olduğudur. Bu grupta biyopsi gleason skoru %93'nün 6 ve altı; prostatektomi materyalinde %86'sının organa sınırlı, %71'inin de gleason skorunun 6 ve altı olduğu görülmektedir. Ek olarak kanserli kor oranının (%5 ve %15) ve kanserli kordaki maksimum tutulumun (%10 ve %25) tekrar biyopsilerinde, başlangıç biyopsisine göre daha az oranda olduğu gözlenmektedir.

Yazarlar bu çalışma ile birlikte, daha önceki yayınladıkları çalışmaları ve literatürü birlikte değerlendirdiklerinde standart başlangıç prostat biyopsisinin 10 ya da 12 alanda lateral tabanlı biyopsi, sonraki biyopsinin de satürasyon biyopsisi şeklinde olması gerektiğini ifade etmektedirler. Başlangıçta yapılan satürasyon biyopsisinde bile %24 oranında yanlış negatiflik oranları bulunması nedeniyle, artan PSA ya da palpasyonda anormallik varlığı gibi prostat kanseri şüphesi devam ettiği durumlarda 6 ya da 18 ay içerisinde tekrar biyopsisinin yapılmasının gerekli olduğunu belirtmektedirler. Tekrarlanmış ikincil satürasyon biyopsisinin de negatif olması durumunda kanser varlığının çok nadiren mümkün olabileceğini ve bu oranın %5'den daha az olduğunu ifade etmektedirler (yayınlanmamış veri).

Bu çalışma başlangıç satürasyon biyopsisi sonrası tekrar biyopsisinin de satürasyon biyopsisi şeklinde yapıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Başlangıç prostat biyopsisi olarak günümüzde halen altın standart olarak kabul edilen genişletilmiş 10 ya da 12 kor biyopsinin konumunu daha da güçlendirmiştir.

Kaynaklar

1. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK and Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142: 71.
2. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK and Catalona WJ: A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. J Urol 2000; 164: 388.
3. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH and Amling CL: Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol 2000; 163: 158.
4. Soloway MS and Obek C: Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2000; 163: 172.
5. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD and Magi-Galluzzi C: Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol 2006; 175: 485.
6. Rabets JC, Jones JS, Patel A and Zippe CD: Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. J Urol 2004; 172: 94.
7. Guichard G, Larre S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S et al: Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. Eur Urol 2007; 52: 430.
8. Roehl KA, Antenor JA and Catalona WJ: Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol 2002; 167: 2435.
9. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH et al: Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from US prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 981.