

20 kor prostat biyopsisi-yeni altın standart?

Dr. Gökhan Toktaş

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

The 20-core Prostate Biopsy Protocol- A new Gold Standart?

Vincent Ravery, Sabastien Dominique, Xaviere Panhard, Marianne Toublanc, Liliane Boccon-Gibod ve Laurent Boccon-Gibod

Bichat Hastanesi Paris Fransa

The Journal of Urology Vol 179 5004-507 February 2008

ABSTRACT

Purpose: We investigated the ability of a 20-core prostate biopsy protocol to enhance the prostate cancer diagnosis rate.

Materials and Methods: We compared the diagnosis rate of prostate biopsies in 2 groups of consecutive patients, including group 1-10 cores and group 2-20 cores. The prostate specific antigen range in the 2 groups was 3 to 30 ng/ml and biopsies were performed because of increased prostate specific antigen (more than 3 ng/ml) and/or abnormal digital rectal examination. To analyze the results we divided each group into 3 subgroups according to prostate specific antigen, including group 1-3 to less than 6 ng/ml, group 2-6 or greater to less than 10 ng/ml and group 3-10 or greater to up to 30 ng/ml. Multivariate analysis was performed to assess the difference in the diagnosis rate among the subgroups according to the number of cores taken.

Results: The percent of positive biopsies was 39.7% in group 1 and 51.7% in group 2. Multivariate analysis confirmed that the number of biopsies taken was a factor that independently and significantly correlated with the prostate cancer diagnosis. The 20-core biopsy protocol was more efficient than the 10-core protocol in the 3 subgroups with 47.2% vs 28.1% of patients diagnosed in group 1 (OR 3.26, p = 0.001), 40.5% vs 36.1% in group 2 (OR 2.37, p = 0.009) and 69.8% vs 39.7% in group 3 (OR 2.01, p = 0.015).

Conclusions: The 20-core biopsy protocol was more efficient than the 10-core biopsy protocol, especially in patients with prostate specific antigen between 3 and 6 ng/ml. Nevertheless, it is mandatory to confirm whether detected tumors are clinically significant on pathological examination of the radical prostatectomy specimens.

ÖZET

Amaç: 20-kor biyopsi protokolü ile prostat kanseri tanısı şansını artırmak

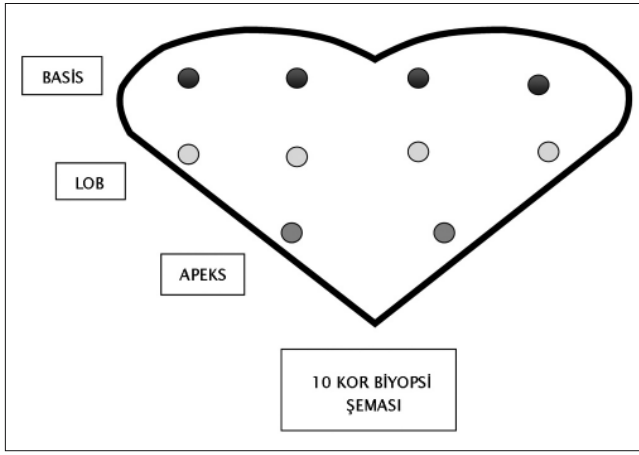
Materyal ve Metot: 10 ve 20 kor biyopsi yapılmış olan iki grup hastada tanı oranları karşılaştırıldı. Gruplarda biyopsi alma nedeni PSA >3 ng/ml ve/veya anormal rektal muayene bulgusu olup, her iki grupta PSA değerleri 3 ile 30 ng/ml arasında değişiyordu. Sonuçları değerlendirmek amacı ile her grup kendi içinde PSA 3-6 grup1, 6-10 grup 2, 10 ve daha yüksek grup 3 olarak üçe ayrıldı. Bu gruplar PSA değerleri ve alınan kor biyopsi sayısına göre multivaryat analizle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Pozitif biyopsi oranı 1. grupta %39.7 ve 2. grupta %51,7 idi. Yapılan multivaryat analizde alınan kor sayısı bağımsız bir faktör olarak saptandı ve kanser yakalama oranı ile önemli derecede bağlantılı idi. Her üç alt grupta 20-kor biyopsi 10-kor biyopsiye göre daha etkindi Grup1 %47,2 karşı %28,1 (OR 3,26 p=0,001) , Grup2 %40,5 karşı 36,1 (OR 2,37, p=0,009), Grup3 %69,8 karşı %39,7 (OR 2,01, p=0,015).

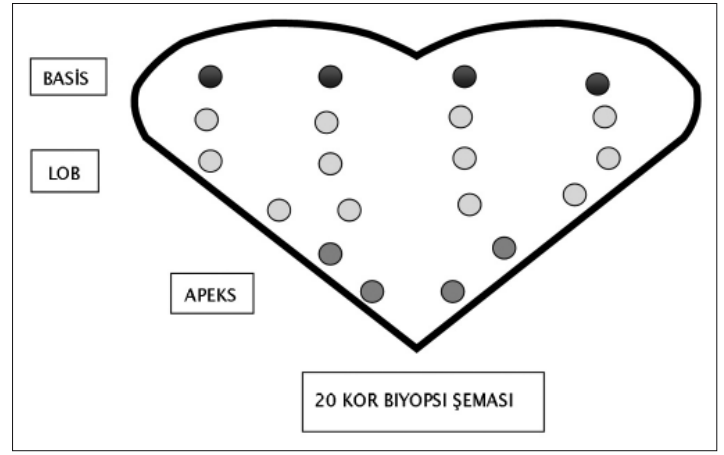
Sonuç: Özellikle PSA 3-6 ng/ml arasında olanlarda 20-kor biyopsi protokolü 10-kor protokole göre daha üstündü. Bununla birlikte, yakalanan bu kanserlerin klinik önemli kanserler oldukları radikal prostatektomi spesmenlerinde yapılacak patolojik incelemelerle doğrulanmalıdır.

Uzun yıllardır Pca tanısında sekstant biyopsi standart bir işlem olmuştur. Halbuki artık günümüzde sekstant biyopsinin %10-30 oranında kanseri kaçırdığı, lateral biyopsilerin ise tanı oranını artırmakta yaşamsal önemi olduğu bilinmektedir.

Son 5 yılda çeşitli gruplar 10-18 korluk biyopsi protokolleri önermişlerdir. Ama, bu çalışmaların bir kısmı daha evvel negatif biyop-



Şekil 1.



Şekil 2.

sisi olan hasta grupları veya çok az sayıda hasta ile yapılmıştır. Bunun ötesinde, ABD ve İngiltere'den yapılan araştırmalarda geleneksel sekstant biyopsi protokollerinin merkezlerin %20-70'inde halen kullanıldığı bildirilmiştir. Bundan dolayı hastanın yaşına, prostat volumüne ve yapılacak tedavi türüne göre değişebilen biyopsi sayısı halen üstünde tartışma olan bir konudur. Biz 10 ve 20 kor biyopsi içeren iki ayrı protokolle PSA düzeyine göre sınıflandırılmış gruplarda tanı oranlarını araştırdık.

METOD

2003 Eylül ve 2006 Eylül arasında PSA değerleri 3-30 ng/ml arasında ve/veya anormal rektal muayene bulgusu olan 1491 hastayı çalışmaya dahil ettik. Bütün hastalar biyopsi öncesi onam formlarını okuyup imzaladılar. 2005 Aralık önce biyopsi yapılan hastalara (Grup1) 10 kor, daha sonraki tarihte yapılanlara (Grup2)20 kor biyopsi yapıldı. Tablo 1'de hastaların özellikleri görülmektedir.

1491 hastanın medyan yaşı 65(39-90 arası); Medyan PSA 7,5 ng/ml (3-30 arası) ve ortalama prostat volumü 50 cc(18-118 arası) idi. Bu 3 parametre arasında gruplar arasında fark yoktu.

Tüm biyopsiler sedasyon altında ayaktan hasta bazında yapıldı. 10 kor biyopside, 2şer her iki basisden, her apeksden 1 tane biyopsi alındı (Şekil 1). 20 kor biyopside 2şer her iki basisden, her iki lobdan perifer ve daha ortadan 3er adet, her apeksden 2 tane biyopsi alındı (Şekil 2). Tüm biyopsiler 18G iğne ile tabanca yardımı ile alındı. Alınan her parça ayrı bir şişe içinde patolojiye yollandı.

Transisyonel ve anterior bölgelerden biyopsi alınmadı. Palpe edilen veya USG'de saptanan her nodülden de biyopsi alındı, fakat bunlar istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi.Hastalar daha evvel de bahsedilen PSA gruplarına göre ayrılıp, alt

Tablo 1. Biyopsi öncesi hasta özellikleri

Değişken	Sayı	Hasta %'si
PCa		
Var	624	41,9
Yok	867	58,1
Biyopsi protokolü		
10	1226	82,2
20	265	17,8
Etnik grup		
Beyaz	1076	91,7
Afrikanlı	70	6
Asyalı	13	1,1
Kuzey Afrikanlı	14	1,2
PSA ng/ml		
<6	484	32,5
>6<10	550	36,9
10 ve =<30	457	30,6
PRM		
T1c	995	73,6
T2a	301	22,3
T2b	38	2,8
T2c	9	0,7
T3	8	0,6

Tablo 2. PSA ve protokol tipine göre kanser yakalama oranları

PSA ng/ml	% yakalama	
	10 kor	20 kor
3-5,9	28,1	47,2
6-9,9	36,1	40,5
10-30	54,9	69,8
Toplam	39,7	51,7

Tablo 3. Geriye yönelik lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	OR(%95 sınırla)	P değeri
Biyopsi protokolü 10vs20	1,96	<10-4
Yaş	1,5	<10-4
PSA	1.09	<10-4
PRM		0,005
T2a vs T1c	1,75	
T2b vs T1c	1,53	
T2c vs T1c	8,16	
T3 vs T1c	2,28	

Tablo 4. PSA'ya göre çok yönlü analiz

Değişkenler	OR(%95 sınırla)	P değeri
PSA 3-6 ng/ml		
Hasta sayısı 484		
Biyopsi protokolü 10 vs 20	3,26	0,001
Yaş	1,41	0,0436
PSA	1,33	0,0467
PRM	1,97	0,0295
PSA 6-10 ng/ml		
Hasta sayısı 550		
Biyopsi protokolü 10 vs 20	2,37	0,0093
PSA	1,22	0,0142
PRM T2a vs T1c	2,37	0,0009
PRM T2b vs T2c veya T3 vs T1c	1,84	
PSA 10-30 ng/ml		
Hasta sayısı 457		
Biyopsi protokolü 10 vs 20	2,01	0,0147
Yaş	1,81	<10-4
PSA	1,08	0,0007

Tablo 5. Irka göre çok yönlü analiz

Değişkenler	OR(%95 sınırla)	P değeri
Beyaz olmayan		
Hasta Sayısı 197		
PSA	1,06	0,0436
Beyaz		
Hasta Sayısı 1076		
Biyopsi protokolü 10 vs 20	2,08	0,0011
Yaş	1,6	<10-4
PSA	1,11	<10-4
PRM T2a vs T1c	2,03	<10-4
PRM T2b vs T2c veya T3 vs T1c	2,34	<10-4

gruplar arasında kanser yakalama oranları araştırıldı.

Biyopsiye bağlı morbidite oranları kayıt edildi. Bunlar hematüri, hemospermi, idrar yolu enfeksiyonu ve akut üriner retansiyon idi. Hasta yaşı, PSA, prostat volümü, biyopsi protokolü tipi, PRM ve ırk açısından çift yönlü lojistik regresyon analizi yapıldı. Çift yönlü analizde $p < 0,2$ çıkan değişkenlerde çift yönlü regresyon analizi Proc Logistic ve SAS 9.0 bilgisayar programları ile yapıldı.

SONUÇLAR

Tablo 2'de PSA grupları ve tüm grubun kanser yakalama oranları görülmektedir. Kanser yakalama oranı için tüm gruptaki artış %12 ve grup 1,2,3 için sırası ile %19,1,%4,4, ve %14,9 idi. Çift yönlü lojistik regresyon testinde sadece yaş, PSA, protokolü tipi ve PRM'de anlamlı fark ($p < 0,001$) vardı. Onun için bunlar çok yönlü analize tabi tutuldu. Tablo 3'de lojistik regresyon analiz sonuçları görülmektedir.

Tablo 4'de PSA gruplarına göre lojistik regresyon analiz sonuçları görülmektedir. PSA 3-6 ve 10-30 olan gruplarda biyopsi protokolü tipi pozitif tanı oranı ile doğrudan bağıntılı idi. Tablo 5'de ırklara göre lojistik regresyon analiz sonuçları görülmektedir. Biyopsi protokollerine göre yapılan lojistik regresyon analizinde beyaz ırkta istatistiksel anlamlılık vardı. Grup 1 ve 2 arasında morbidite açısından (%8 ve %8.8 $p > 0,5$) fark yoktu.

TARTIŞMA

İlk defa yapıla sekstant biyopsi kanserlerin %10-30unu kaçırmaktadır. Son birkaç yılda periferik zona yönelik daha fazla örnekleme yapıldığı fazla sayılı biyopsilerde kanser yakalama oranlarının arttığı bildirilmiştir. Eichler ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmada laterale yönlendirilen biyopsilerin tanı oranını artırırken, santral zon için bunun böyle olmadığını ortaya koymuşlardır. 2000'lerin başından beri 10-30 arasında biyopsi sayısı içeren ve periferik zona yönelik birçok biyopsi şeması önerilmiştir. Bunun yanı sıra bazı araştırmacılar bu tip protokollerin, normal şemalarla kaçırılacak küçük tümörleri olan 60 yaşın altında ve PSA değerleri 10 ng/ml altında olan hastalarda yararlı olduğunu söylemişlerdir. Vashi'nin bildirdiğine göre ileri yaşlarda hayatı tehdit eden tümörler volümce büyük iken bu genç hastalarda tam tersi olup daha fazla sayıda biyopsi gerektirmektedir. Viyana protokolü ise özellikle 69 yaşından daha büyük hastalarda daha az sayıda biyopsi önermektedir. Yaşlı kimselerde ortalama PSA değerlerinin gençlere göre daha yüksek olduğu fikrine

dayanılarak, düşük PSA aralıklarındaki gruplara daha yoğun biyopsi sayısı içeren protokollerini uygulamak gerekir.

İlk biyopside yapılan transisyonel zon örnekleme oranını sadece %0-3 artırdığı için gereksiz olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu bulgular da bizim sadece periferik ve santral zondan biyopsi yapmamızı desteklemektedir.

Prostat volumü arttıkça kanseri atlamanın daha olası olduğu bilinmektedir. Remzi ve Ung'da kanser yakalama oranlarının prostat volumüne bağlı olduğunu ve özellikle düşük PSA değerli hastalarda bunun önemli olduğunu bildirmişlerdir. İlk biyopside alınacak örnek sayısının prostat volumüne göre olması gerektiği bildirilmiştir. Uzzo ve ark. 50 cc altında veya üstünde prostat volumüne sahip hastalarda kanser oranlarının %38 v3 %23 (p<0,01) olduğunu bildirmişlerdir. Bizim kanımıza göre 65 cc den büyük prostatlarda yoğun biyopsi protokollerinin bile tüm prostatı kapsamayacağı için yararlı olmadığı yönündedir. Biz daha evvel yaptığımız bir çalışmada PSA <15 ng/ml olan hastalarda 32 ve daha fazla korla yapılan biyopsilerde bile sadece %10 kanser yakalama oranı bulmuş-tuk. Biz bu tür hastalarda gadalonyum ile yapılan MR eşliğinde hedefe yönelik biyopsiler yapmaktayız.

Bizim tecrübelerimize göre lokal veya genel anestezi gerektirmeden bu protokol hastalar tarafından rahatlıkla tolere edildi. Biyopsi sırasında rahatsızlık duyan hastalara daha evvel tarif ettiğimiz protokole göre periprostatik 10 ml lidokain infiltrasyonu yapıldı. Hastalar; 1. ağrı indeksinde düşme yaptığı da gösterilen, işlem hakkında etraflıca bilgilendirme yapıldığı için 2.sakinleştirici verildiği için 3. biyopsi sonrası kanama veya ateş takibi için hastanede gözlem altında tutuldu. Bu Fransız sağlık otoritelerinin mali ve bilimsel yönergelerinin doğrultusu ile uyumlu idi. Bu çalışmada bulunan kanserlerin klinik öneminin ne olduğu çalışma kapsamı dışında idi.

2006 yılında biyopsi protokolünün 10dan 20ye çıkışı ile yaptığımız radikal prostatektomi hastalarının patolojilerine göre T evresi ve tümör volumlerinde bir değişiklik olmadığını gözlemledik. Bu da önemsiz kanserlerin artmadığını göstermektedir.

Özellikle düşük PSA değerli ve 75 yaşın üstündeki hastalarda, hastalığın doğal gidişi de göz önüne alınırsa, bu tür fazla biyopsi sayısı içeren protokollerin uygulanmaması gerekir. Biz hasta serimizde biyopsi kor sayısını artırmanın özellikle düşük PSA değerli hastalarda yararlı olduğunu gördük. Biz bu tür biyopsi protokollerinin küratif tedavi beklenen hasta gruplarında altın standart olması gerektiğini düşünüyoruz.

Metodolojik olarak randomize prospektif bir çalışma yapılması daha doğru olacaktır. Buna rağmen tek bir merkezde bu kadar büyük bir sayı ile yapılan bu çalışmanın sonuçları da ciddiye alınmalı ve diğer merkezlerde de buna benzer çalışmalar ile doğrulanmalıdır. Bu çalışmanın bir başka sorunu da sonuçta bulunmuş olan değerlere etki edebilecek olan gruplar arası biyopsi öncesi PSA ve prostat volumü gibi değişkenler arası fark olması idi.

Bu tek merkezli biyopsi çalışması PSA 030 ng/ml den küçük hastalarla kısıtlı idi ve tarama amaçlı bir program kullanıldı. Doğruluk, yapılabirlik ve morbidite açısından kabul edilebilir bir protokoldü. Tüm bu anlatılanlara rağmen önemsiz kanserler de göz önüne alınarak, kar zarar hesabı da yapılarak ideal bir protokol bulunması kanaatindeyiz.

SONUÇ

Bu çalışma kısmen tarama ortamı yaratarak, öncelikle düşük PSA değerli hastalarda biyopsi sayısı artırılarak kanser yakalama oranlarının yükseltilebileceğini ortaya koymuştur. İki grup arasında PSA ve yaş yönünden fark olması, retrospektif bir çalışma olması nedeni ile randomize prospektif bir çalışma yapılmadan kuvvetli bir yargıya varmak mümkün değildir. Bunun yanı sıra PSA çağında önemsiz kanser tanıları sorun olmakta ve asıl amaç gerçekten tehlikeli olabilecek kanserleri hedeflemek olmalıdır.

Bundan sonra yapılacak prospektif bir biyopsi protokolü çalışması yaş ve prostat volumüne göre alınması gereken kor sayısını hedeflemelidir. Tüm bulunan kanserlerin de klinik önemli olduğu doğrulanmalıdır. Gelecekteki çalışmalar yoğun biyopsi protokollerinin kanserleri saptarken hangi bölgelerin biyopsilerinin daha önemi olacağını ortaya koymalıdır.

YORUM

Günümüzde sekstant biyopsinin yetersiz olduğu, periferik zonu yeterince örneklemediği artık kesinleşmiştir. Gene şu an için kesinleşmiş başka bir görüş de ilk biyopside transisyonel zon örnekleme oranının gereksiz olduğudur. Chen'in yaptığı çalışma kanserlerin %70'in periferik zondan kaynaklandığı konusunda değerli bilgiler vermiştir (1). Şu an için sorun hangi hasta grubuna kaç kor biyopsi uygulanacağıdır. Daha evvel yapılmış çalışmalarda prostat volumü arttıkça alınması gerekli kor sayısının da artması gerektiği tıpkı bu çalışmada olduğu gibi irdelenmiştir (2). Bu tip çok sayılı biyopsi protokollerinin birbiriyle karşılaştırmalı çalışma yapılması, aynı hasta üzerinde farklı protokollerin uygulanması etik açıdan mümkün olmadığı için yapılamamaktadır. Buna çözüm benzer değişkenleri içeren hasta gruplarında çalışmanın yürütülmesidir. Belki bu makalede bahsedilen çalışmanın en büyük handikabı bu olmuştur. Buna rağmen bu çalışma temel fikir olarak doğru ve sonunda önerdikleri gibi daha sonra yapılacak çalışmalara teşvik edici olmuştur. Bu tip çok sayılı örnekleme ile yapılan protokollerin fazla sayıda önemsiz kanser yakaladığı iddia edilmektedir. Yazarlar her ne kadar birinci amaçlarının bunu ortaya koymak olmadığını söylese de yazdıkları gibi kendi serilerinde bu yönden bir artış olmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak bu makale başlığında belirtildiği gibi muhtemelen önümüzdeki kısa bir süre içinde nasıl son 2-3 yıldır 10-12 kor protokoller standart hale geldiyse; 20 kor protokoller de kanımca 'altın' olmasa bile, bir çok klinikte standart hale gelecektir. Bu makaleden yola çıkılarak derneğimiz çatısı altında benzer fakat randomize prospektif çalışmalar yapılması çok muhtemeldir ki makalede yazılı fikirleri doğrulayacaktır.

Kaynaklar

1. Chen ve ark. Detailed mapping of prostate carcinoma foci. Biopsy strategy implications. Cancer 2000;89:1800-9
2. Nava ve ark. Results of a prospective randomised study comparing 6,12,18 transrectal ultrasound guided sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. J Urol. 1997;157(Suppl):59A