



# Prostat Biyopsisi Negatifliğinde İzlenecek Yol Ne Olmalıdır?

## What is the Approach to Negative Prostate Biopsies?

Dr. Bora İrer<sup>1</sup>, Dr. Güven Aslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşref Paşa Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

Günümüzde prostat kanserinin tanısında altın standart genişletilmiş transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisidir. Buna rağmen ilk biyopsi ile tanı konamayan hastalarla sıklıkla rastlamaktayız ve bu hastalara tekrar biyopsi kararı vermemiz gerekebilir. Eğer hastada Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği ve şüpheli prostat muayene bulgusu devam ediyorsa, ilk biyopsi patoloji raporunda atipik küçük asiner hücreli proliferasyon veya multiple odaklarda yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varsa tekrar prostat biyopsi kararı alınabilir. İlk biyopsisi negatif olan hastalarda transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisinde prostatın anterior ve apeks bölgesinden eksik örnekleme yapılmış olabileceği için tekrar biyopside anterior prostat ve apeksten de örneklemlerin yapıldığı transrektal veya transperineal saturasyon biyopsileri ya da multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme eşliğinde prostat biyopsileri önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, prostat biyopsisi, tanı

### Summary

Today, the golden standard in diagnosis of prostate cancer is extended transrectal ultrasound guided prostate biopsy. However we often come across with undiagnosed patients at the first biopsy and we might need to decide a repeat prostate biopsy in these patients. If the Prostate Specific Antigen (PSA) elevation and suspicious prostate examination persists in the patient, if the first biopsy pathology reports atypical small acinar proliferation or multiple focus high grade prostatic intraepithelial neoplasia, we can decide a repeat prostate biopsy. In patients with previous negative biopsy, because of the possibility of missing sampling at the anterior or apex regions of prostate, repeating the transrectal or transperineal saturation needle biopsy with sampling from anterior and apex of prostate and multiparametric magnetic resonance imaging guided prostate biopsies are suggested.

**Key Words:** Prostate cancer, prostate biopsy, diagnosis

### Giriş

Prostat kanseri erkeklerde deri kanserlerinden sonra görülen en yaygın kanserdir (1) ve tanılarının büyük çoğunluğu Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği ve parmakla rektal muayenesi anormal olan erkeklere yapılan Transrektal Ultrason eşliğinde Prostat Biyopsisi (TRUS-PB) ile konmaktadır. İlk TRUS-PB %40-50 gibi kanser yakalama oranı ile önemli bir tanı aracı olsa da iyi bilinen konulardan bir tanesi de geleneksel TRUS-PB veya genişletilmiş 12 korlu TRUS-PB'de %30 oranında kanser tanısı konamamaktadır (2,3). Bu durumun en sık sebepleri anterior prostat ve apeksin eksik örneklenmesidir. Bunun bir sonucu olarak 8-14 kordan oluşan genişletilmiş prosedürler standart biyopsiler haline gelmiştir. Ancak kanser tanı oranı tekrarlanan biyopsilerde %18 ile %32 arasında değişmektedir (4) ve ikinci biyopsiden sonra %4-8 değerlerine düşmektedir (5). Bu sebepten ötürü negatif biyopsiye rağmen hastaların büyük çoğunluğunda prostat kanseri mevcuttur ve PSA düzeyinin yükselmeye devam ettiği durumlarda daha ileri tetkikler ve prostatın ayrıntılı olarak incelenmesi gerekebilir.

### Negatif Prostat Biyopsisinin Değerlendirilmesi

Tekrar biyopsi kararını ve yöntemini seçmeden önce hastanın negatif biyopsisinin ne anlama geldiği ortaya konulmalıdır. Biyopside alınan korların sayısı, yeri, tekrarlayan biyopsi sayısı, patoloji raporunun ayrıntısı, örneğin Yüksek Dereceli Prostatik Intraepitelyal Neoplazi (HGPN) ve Atipik Küçük Asiner Proliferasyon'un (ASAP) bulunup bulunmaması önemlidir. Patoloji raporundaki HGPN varlığının saptanamayan kanser ile ilişkisi, HGPN'in saptandığı odak sayısına bağlıdır. Tek odakta HGPN anlamsızken birden fazla odakta HGPN saptanması altta yatan kanserle ilişkilidir (6). ASAP varlığı ise tanısı konamamış kanserin daha önemli habercisidir ve yapılan çalışmalar ASAP'lı hastalarda erken dönemde yapılan prostat biyopsisi ile kanser saptanma oranları %40'lara kadar çıkarmaktadır (7). HGPN ve ASAP varlığında yada şüpheli olgularda ikinci bir patoloğun biyopsi materyalini histopatolojik olarak yeniden değerlendirmesi yararlı olabilir (8). PSA yüksekliğinin devam etmesi PSA düzeyinin sabit kalması veya düşmesine göre kanser varlığı açısından daha anlamlıdır. Ancak yüksek PSA büyük prostat boyutuna ya da prostattaki inflamasyonun varlığına

bağlı olabilir. Literatürde PSA düzeyi yüksek olan ve kanser saptanamayan hastaların büyük çoğunluğunda bir miktar kronik prostatit bulunduğunu bildiren ve tüm biyopsilerde inflamatuvar hücrelerin varlığını gösteren çalışmalar vardır (9,10). Yüksek PSA'nın medikal tedavisinde antibiyoterapinin yeri tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar ampirik antibiyotik kullanımının biyopsi ihtiyacını azaltmadığını göstermiştir (11). Maliyet ve direnç gelişimi gibi risk faktörleri göz önüne alındığında pratik uygulamadan kalkmıştır. Antibiyotik kullanımının aksine finastaride ve dutastaride gibi 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kanser saptamadaki yararları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Prostat kanseri bulunmayan hastalarda bu ilaçların en az 6 ay kullanımı takiben PSA seviyelerinde %40-50'ye varan azalma olmayan ya da medikasyona rağmen PSA'da yükselme olan hastalarda prostat kanseri şüphesi artmaktadır ve tekrar biyopsi yapılabilir (12). Ayrıca prostat masajı sonrası idrar sedimentinde bakılacak Prostat Kanseri Antigen 3 (PCA3) testi bize ilk biyopsi sonucunda kanser saptanamayan hastalarda tekrar biyopsi kararını vermede yardımcı olabilir (13).

Bu nedenlerden ötürü, PSA yüksekliği ve şüpheli prostat muayenesi olan ilk prostat biyopsisi negatif olan hastalarda kor sayısı, seans sayısı, patoloji raporunda multifokal HGPIN veya ASAP olup olmaması değerlendirilip, halen saptanmamış prostat kanseri göz önünde bulundurulmalı ve hastanın tekrar prostat biyopsisi planlanmalıdır.

### **Tekrar Prostat Biyopsisi Kararı Verilen Hastalarda Kullanılacak Yöntemler**

Günümüzde ilk negatif biyopsiyi takiben ikinci biyopsinin ne kadar süre sonra yapılacağı ile ilgili kesin kanıt yoktur. Ancak geçen süre uzadıkça kanser yakalama oranının arttığıda bilinmektedir. Tekrarlanan biyopsilerde prostat kanseri saptanması oranını arttırmak için bir çok teknik denenmiş ve test edilmiştir. Transperineal veya transrektal yaklaşımla yapılan saturasyon prostat biyopsisi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi kullanıma girmiştir.

#### **Satürasyon Biyopsisi**

Literatürde prostat boyutları büyüdükçe geleneksel sekstant biyopsilerin başarısının düştüğünü bu yüzden büyük prostatlar için daha fazla kor sayısında biyopsi alınması gerektiğini ve geleneksel TRUS-PB ile prostatın apikal ve anterior bölgelerinden yeterli kor alınmadığını belirten çalışmalar bulunmaktadır (14,15). Radikal prostatektomi örneklerinde prostat kanseri dağılımının araştırıldığı çalışmalarda tümör sıklığının en yüksek oranda prostatın orta kısmında ikinci sırada ise apekte (%85,5, %82,3) olduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca prostatın anterioruna yerleşen tümörleri saptamak için posterioruna yerleşen tümörleri saptamak için kullanılan daha fazla sayıda biyopsi gerektiği gösterilmiştir (17). Bu bilgiler sonucunda saturasyon biyopsileri dizayn edilmiştir. Prostatın boyutlarından, yaştan veya diğer parametrelerden etkilenmeden yapılan satürasyon biyopsilerinde en az 20 kor biyopsi alınmaktadır. Korlar daha çok prostatın anterior ve apikal bölümlerine yönelmektedir. Bir önceki biyopsi şekline bağımsız olarak tekrar biyopsi yapılan hastalarda satürasyon biyopsisi ile kanser yakalama oranları %30 olarak saptanmışken, daha önce birkez biyopsi yapılan hastalarda kanser saptama oranı %33, birden fazla biyopsi yapılan hastalarda kanser yakalama oranları %24 olarak bulunmuştur (18,19,20,21). Satürasyon biyopsisi yapılan

hastaların hemen hepsinde hematüri, hematospermi ve rektal kanama görülmüş, bu komplikasyonların oranı sextant TRUS-PB'ye göre yüksek ancak genişletilmiş TRUS-PB ile aynı düzeyde bulunmuştur (22,23). Transperineal brakiterapi gridi kullanılarak yapılan satürasyon biyopsilerinin kanser yakalama oranları transrektal yolla yapılanlarla benzer iken hastalarda daha fazla üriner retansiyon görülmüştür (24).

### **Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Eşliğinde Prostat Biyopsisi**

Anatomik, fonksiyonel ve moleküler bilgi sağlayan Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MP-MRG) prostat kanserinin tespitinde ve lokalize etmede en son teknoloji olarak kullanıma girmiş ve ümit verici sonuçlar toplanmaya başlanmıştır. MP-MRG anatomik bilgiyi sağlayan T2-ağırlıklı görüntülerin yanı sıra dinamik kontrastlı çalışma, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR spektroskopik çalışma gibi fonksiyonel tetkiklerden oluşmaktadır (25). Gün geçtikçe artan sayıda merkez prostat biyopsi öncesinde ya da negatif prostat biyopsisi sonrasında MP-MRG yapmaya başlamıştır.

Literatürde MP-MRG ve MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinin TRUS-PB ile tanı konamayan, klinik olarak önemli prostat kanserlerinin tespitini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bir veya daha fazla negatif prostat biyopsisi olan hastalarda 3 Tesla MP-MRG ile tespit edilen şüpheli alanlara MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde %41 oranında prostat kanseri tespit edilmiş ve bu kanserlerin %87'si klinik olarak önemli kanser olarak belirlenmiştir (26). Başka bir çalışmada en az iki negatif prostat biyopsisi olan hastalarda MP-MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde prostat kanseri yakalama oranı %59 olarak tespit edilmiş ve bu saptanan kanserlerin %68'inin prostatın anterior bölümünde olduğu belirtilmiştir (27). Bu durum TRUS-PB'de prostatın eksik örneklendiğini ve özellikle anterior bölgedeki kanserlerin atlandığını göstermektedir. Ayrıca yüksek PSA'sı ve negatif prostat biyopsisi olan hastalarda, klinik olarak önemli prostat kanserlerini ayırt etmede MP-MRG'nin bir triaj test olarak kullanılabilirliğini ve bu hastaların gereksiz biyopsilerden korunacağını gösteren çalışmalar yapılmıştır (28).

MP-MRG prostat kanserinin görüntülenmesinde en ümit verici tetkik olmasına rağmen, MRG kılavuzluğunda prostat biyopsisinde, biyopsi tabancası kapalı tünel içinde elle manipüle edilmektedir. Bu sebeple her işlem sonrası hastanın tarayıcı tünel içine girip çıkması gerekmekte ve bu da zaman kaybına yol açmaktadır. Bir çok çalışmada bu zorluğu ortadan kaldırmak için robotlar ya da manipülatörler kullanılmaya başlanmıştır (29). MR uyumlu bir robotun tasarlanması ve kullanılması zor bir iş olduğu için bu robotların pratik uygulamaya geçmesi zaman alacaktır. Bu zorluklara rağmen ilk biyopsisi negatif olan hastalarda, MRG kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde transrektal ve transperineal satürasyon biyopsilerine göre daha az sayıda kor biyopsi ile prostat kanseri saptanacağı gösterilmiştir (30).

### **Sonuç**

İlk prostat biyopsisi negatif olan hastaların değerlendirilmesi ve bu hastalarda izlenecek yol çok önemlidir. Tekrar biyopsi kararını vermeden önce hastanın yaşı, ek hastalıkları, daha

önce yapılan biyopsinin şekli, önceki biyopsideki kor sayısı, biyopsi patoloji sonucu, prostat boyutu ve PSA düzeyi ortaya konmalıdır. Eğer hastada PSA yüksekliği ve şüpheli prostat muayene bulgusu devam ediyorsa, ilk biyopsi patoloji raporunda atipik küçük asiner hücreli proliferasyon ve multiple odaklarda yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varsa tekrar prostat biyopsi yapılmalıdır. İlk biyopsisi negatif olan hastalarda TRUS-PB'de prostatın anterior ve apeks bölgesinden eksik örnekleme yapılmış olabileceği için tekrar biyopside anterior prostat ve apekten de örneklemelerin yapıldığı transrektal veya transperineal satürasyon biyopsileri ya da multiparametrik MRG kullanılarak yapılan MRG eşliğinde prostat biyopsileri önerilmektedir. Bu üç tekniğin kanser saptama hızında birbirine bariz üstünlüğü olmadığı için yöntem seçiminde maliyet, teknolojik üstünlük, yöntem ulaşılabilirlik, alınacak kor biyopsi sayısı, önceki biyopsi yöntemi gibi kriterler göz önüne alınmalı tetkikin değil hastanın lehine karar verilmelidir.

**Konsept:** Bora İrer,

**Dizayn:** Bora İrer, Güven Aslan

**Veri Toplama veya İşleme:** Bora İrer

**Analiz veya Yorumlama:** Bora İrer

**Literatür Arama:** Bora İrer

**Yazan:** Bora İrer

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarların finansal desteği yoktur.

## Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *Ca Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
2. Serag H, Banerjee S, Saeb-Parsy K, et al. Risk profiles of prostate cancers identified from UK primary care using national referral guidelines. *Br J Cancer* 2012;106:436-439.
3. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;1309-1322
4. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol* 2008;8:14.
5. Djovan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop. *J Urol* 2001;166:1679-1683.
6. Schoenfeld L, Jones JS, Zippe CD, et al. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007;99:770-774.
7. Abouassaly R, Tan N, Moussa A, et al. Risk of prostate cancer after diagnosis of atypical glands suspicious for carcinoma on saturation and traditional biopsies. *J Urol* 2008;180:911-914.
8. Wolters T, van der Kwast TH, Vissers CJ, et al. False-negative prostate needle biopsies: frequency, histopathologic features and follow-up. *Am J Surg Pathol* 2010;34:35-43.
9. Morote J, Lopez M, Encabo G, et al. Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. *Eur Urol* 2000;37:537-540.
10. Schattman PH, Hoeks L, Wyndaele JJ, et al. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000;37:404-412.
11. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, et al. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723-1726.
12. Pannek J, Marks LS, Pearson LD, et al. Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998;159:449-453.
13. AuPrich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1045-1054.
14. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology* 1997;49:55-59.
15. Djovan B, Zlotta AR, Remzi M, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how to do affect the utility of PSA based-diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999;54:846-852.
16. Takashima R, Egawa S, Kuwano S, et al. Anterior distribution of stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;59:692-697.
17. Bott SR, Young MP, Kellett MJ, et al. Contributors to the UCL Hospitals' Trust Radical Prostatectomy Database. Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose? *BJU Int* 2002;89:886-889.
18. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, et al. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000;163:158-162.
19. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, et al. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-91 ; discussion 91-2.
20. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505.
21. 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;61:1181-1186.
22. Raberts JC, Jones JS, Patel A, et al. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* 2004;172:94-97.
23. Stav K, Leibovici D, Sandbank J, et al. Saturation prostate biopsy in high risk patients after multiple previous negative biopsies. *Urology* 2008;71:399-403.
24. Bott SR, Henderson A, Halls JE, et al. Extensive transperineal template biopsies of prostate: modified technique and results. *Urology* 2006;68:1037-1041.
25. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-757.
26. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JC, et al. Three-tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;62:902-909.
27. Hambrook T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010;183:520-527.
28. Abd-Alazeez M, Ahmed UH, Arya M, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level- Can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urol Oncol* 2013;32:45.17-45.22.
29. Zangos S, Melzer A, Eichler K, et al. MR-compatible assistance system for biopsy in a high-field-strength system: initial results in patients with suspicious prostate lesions. *Radiology* 2011;259:903-910.
30. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, et al. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: Meta- Regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One* 2013;8:e57480.