

Prostat Rebiyopsisi: kime, ne zaman, nasıl?

Repeat prostate biopsy: who, when, how?

Dr. Hayrettin Şahin

Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla

ÖZET

Amaç: Biyopsi sonucu negatif olan ve prostat spesifik antijen (PSA)'nin inatçı yüksek seyrettiği ya da yükselmeye devam ettiği durum, hem hekim hem de hasta için streslidir. Bu derlemede, rebiyopsi endikasyonları gözden geçirildi.

Bulgular: Rebiyopsi için endikasyonlar; artan ve/veya inatçı yüksek PSA, şüpheli parmakla rektal inceleme (PRİ), biyopside atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) varlığı ve biyopside multipl odaklı yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPİN) varlığıdır.

Sonuç: İlk biyopside 12 kor biyopsi önerilirken, rebiyopsilerde sağ ve sol anterior apekten birer adet ek biyopsiyi de içeren 14 kor biyopsi alınmalıdır. Multipl negatif biyopsilere rağmen yüksek PSA'larda saturasyon biyopsisi uygulanmalıdır. Morbiditede anlamlı farklılık olmadan ilk biyopsiden 6 hafta sonra rebiyopsi yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Rebiyopsi, PSA, Endikasyon.

İletişim (✉): hasahin63@gmail.com

Prostat spesifik antijen yüksekliği ve/veya anormal parmakla rektal inceleme gibi prostat kanserinden şüphelenilen durumlarda, transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi alınması gerekmektedir. Genişletilmiş yapılan ilk biyopsilerle daha fazla prostat kanseri saptanması nedeniyle, ilk biyopsilerin sekstant yerine genişletilmiş yapılması kabul edilmektedir. Bu genişletilmiş biyopsilerin TRUS eşliğinde ve 12 kor yapılması önerilmektedir (1). Rebiyopsilerde kanser saptama oranları %10-30 arasındadır (2). Stanford serisinde, ilk biyopsisi sekstant yapılan 153 hastanın rebiyopsilerinde %39 (59 hasta) kanser saptanırken, ilk biyopsisi genişletilmiş yapılan 65 hastanın %28'inde (18 hasta) prostat kanseri saptanmıştır (3). Herhangi bir endikasyonla prostattan biyopsi alındıktan sonra biyopsi sonucu kanser gelmeyen hastalarda kanser şüphesi oluşturan durum devam ediyorsa, bundan sonra nasıl davranılacağı konusundaki görüşler ilk biyopsi kararında olduğu kadar net değildir. Bundan dolayı; hem hasta hem de hekim sıklıkla karar vermede zorlanmaktadır. Bu durumda öncelikle ilk biyopsinin yeterliliği değerlendirilmelidir: Biyopsiler prostatın nerelerinden ve kaç örnek alınmış, prostatın büyüklüğü ne kadar,

ABSTRACT

Aim: Patients who have a persistently elevated or a rising PSA level following a prior negative biopsy can be a stressful situation for both the urologist and the patient. We reviewed indications of repeat biopsy.

Findings: The indications for a repeat biopsy are rising and/or persistent PSA, suspicious digital rectal examination (DRE), atypical small aciner proliferation (ASAP) in biopsy and extensive high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) in biopsy.

Result: Repeat biopsies should include a minimum of 14 cores, the 12 cores recommended for an initial biopsy and 2 additional cores obtained from the right and left anterior apex. Saturation biopsy must be performed in patients with persistently elevated PSA despite multiple negative prior biopsies. Repeat biopsy can be performed 6 weeks later with no significant difference in morbidity.

Key words: Prostate cancer, Repeat biopsy, PSA, Indication.

biyopsiyi kim almış (deneyimli mi?), random mu TRUS eşliğinde mi alınmış, inceleyen patolog bu konuda deneyimli mi? Tüm bunlar rebiyopsi kararı verirken hekime yardımcı olacaktır.

Rebiyopsi kimlere yapılmalı ve rebiyopsiyi etkileyen faktörler

Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzları rebiyopsi endikasyonlarını: Artan ve /veya inatçı yüksek PSA, şüpheli PRİ, patolojide atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) saptanması ve patolojide yoğun (çok odakta) prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) varlığı olarak belirtmektedir (4).

PSA

Prostat spesifik antijen bazlı taramalarda; asemptomatik erkeklerin yaklaşık %9'unda yüksek serum PSA değerleri tespit edilmiş, bunların da yaklaşık 1/3'ünde ilk değerlendirmede kanser saptanmıştır (5). Geri kalanların ne kadarında kanser olduğu ve bunların hangisinden

ikinci, belki de üçüncü, dördüncü biyopsi almak gerekeceği tam olarak bilinmemektedir. Keetch ve arkadaşları; 2. biyopsilerde %19, 3. biyopsilerde ise %8 kanser saptadıklarını bildirmiştir. Ancak, bu çalışmada biyopsiler yalnızca periferel zondan alınmıştır (6). Djavan ve arkadaşları; PSA 4-10 ng/ml aralığında rebiyopsi yaptıkları 820 hastada, serbest/total PSA (s/t PSA) oranının (%30 kestirim değerinde) ve prostat spesifik antijen-transizyonel zon (PSA-TZ)'un (0.26ng/ml/cc kestirim değerinde) rebiyopside kanser saptamada en doğru göstergeler olduğunu saptamışlardır. Yazarlar ilk biyopsileri negatif gelenlerde rebiyopsi için bir algoritma önermişlerdir. Buna göre: 1. PSA>10 ng/ml ise, rebiyopsi yap, 2. PSA: 4-10 ng/ml ve s/t PSA<%30 ve/veya PSA-TZ≥0.26ng/ml/cc ise, rebiyopsi yap, 3. PSA: 4-10 ng/ml ve s/t PSA≥%30 ve PSA-TZ<0.26ng/ml/cc ise, bekle gör (7). Lee ve arkadaşları, s/t PSA oranında kestirim değeri %10 alındığında rebiyopside %90 özgüllük saptamışlardır. Yazarlar inatçı düşük s/t PSA'sı olan hastaların mutlaka iyi değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (8). Özdamar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; rebiyopsilerde kanser öngörmede en önemli parametrelerin serbest PSA yüzdesindeki azalma, daha sonra PSA artış hızı ve PSAD-TZ olduğunu saptamışlardır (9). PSA>20 ng/ml olup ilk biyopsi negatif olanlarda rebiyopside kanser saptama olasılığı yüksek (%28) bulunmuştur. Bu hastalarda ikinci biyopsi de negatif ise sonraki biyopsilerde kanser saptama oranı çok düşüktür (%6) (10).

Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (HGPIN)

Yüksek dereceli PIN prostat biyopsilerinin %4-14'ünde saptanırken, izole HGPIN oranı %4.1'dir. Sekstant biyopsi serilerinde HGPIN saptananların rebiyopsilerinde %35-60 kanser saptanmıştır (11). Ancak, genişletilmiş biyopsiler sonrasında bu oran %23'e düşmüştür (12). Yaklaşık 10 yıl öncesine kadar biyopside HGPIN saptanması, rebiyopsi endikasyonu idi. Güncel veriler HGPIN saptanan hastalarda prostat kanseri saptama olasılığının biyopsi sonucu negatif gelenlerle aynı olduğunu göstermiştir (2). Bununla birlikte, HGPIN çok odaklı ise ilk biyopsi genişletilmiş bile yapılsa kanser saptama oranları yüksektir. Özellikle HGPIN hacmi önemli olup, yaygın ya da çok odaklı HGPIN'lerde rebiyopsi yapılmalıdır (2). Bir çalışmada 4 ve daha fazla kadranda HGPIN saptananların rebiyopsilerinde %39 prostat kanseri saptanmıştır (13). Bu hastalarda tekrar biyopsinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda fikir birliği

yoktur. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, izole HGPIN'i rebiyopsi kriteri olarak kabul etmemektedir. Ancak, HGPIN çok odaklı ise prostat kanser riski belirgin arttığından dolayı erken rebiyopsi önerilmektedir (4).

Atipik Küçük Asiner Proliferasyon (ASAP)

Atipik küçük asiner proliferasyon prostat biyopsilerinde %5 oranında saptanır (2). ASAP, patolog tarafından adenokarsinom tanısına tam varılmadığını ancak bu bölgede kanser şüphesinin olduğunu ifade eder. Bunların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom olgularıdır. Biyopside ASAP saptanan hastalarda kanser saptanma oranları yaklaşık %40-50'dir. Bu hastalarda rebiyopsilerde kanser saptanan bölge, ASAP saptanan bölge ile aynıdır (3).

Rebiyopside 5- α Redüktaz İnhibitörlerinin (5-ARI) etkisi

Handel ve arkadaşları, ilk biyopsileri negatif olan 25 hastalık küçük bir seride 6 ay 5 mg finasterid kullanmışlar ve daha sonra biyopsileri tekrar etmişlerdir. Rebiyopsi sonucunda PSAD'deki düşmenin kanser olmayanlarda daha fazla olduğunu saptamışlardır (%44'e %5) (14). Ancak hasta sayısındaki azlık, bu çalışmanın zayıf tarafıdır. van Leeuwen ve arkadaşları, önceki biyopsileri negatif ve dutasterid tedavisi altında yükselen PSA saptanan hastalarda mutlaka rebiyopsi önermektedir. Ancak, sadece dutasterid tedavisi altında yükselen PSA'da biyopsi alınırsa agresif kanserlerin %40'undan fazlası kaçırılacaktır. O nedenle; dutasterid kullanırken PSA'ları değişmeyen, hatta bazen azalan PSA'larda bile rebiyopsi yapılmalıdır (15)

Prostat Kanser Geni-3 (PCA3)

Prostat kanseri saptanmasını kolaylaştırmak amacıyla yeni belirteçler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan biri ilk kez 1999'da tanımlanan prostat kanser geni-3 (PCA3)'dür (16). Bu gen, çoğu prostat kanserli hastadan prostat masajı sonrasında alınan idrar örneğinde yüksek saptanır. Marks ve arkadaşları, PSA 2.5 ng/ml'nin üzerinde ve en az bir biyopsi negatif gelen 226 hastanın idrarında PCA3 çalışmışlardır. Bu 226 hastanın rebiyopsilerinin 60 (%27)'inde kanser saptanmıştır. Buna göre; prostat biyopsi sonuçlarını öngörmede PCA3, serum PSA'sından daha üstün bulunmuştur (16). REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) çalışmasının plasebo kolunda 1072 kişinin PCA3 skorları ölçülmüştür.

“EAU kılavuzları (2012) rebiyopsi endikasyonlarını: Artan ve lveya inatçı yüksek PSA, şüpheli PRİ, patolojide ASAP ya da çok odakta HGPIN saptanması olarak belirtmektedir.”

Artan PCA3 skorları kanser riskinde artma ile paralel bulunmuştur. Diğer risk faktörleri (PSA, s/t PSA gibi) ile kombine edildiğinde tanı doğruluğunun anlamlı olarak artacağı belirtilmektedir (17). PCA3 skoru (PCA3 mRNA/PSA mRNA \times 1.000) yükseldikçe, pozitif biyopsi olasılığı artmaktadır. Skor <5 ise kanser oranı %14 iken, skor>100 ise kanser saptama oranı %70'e çıkmaktadır (18). Haese ve arkadaşları, en yüksek tanısallı faydanın PCA3 skoru 35 alındığında elde edildiğini belirtmişlerdir. Yazarlar, skor 20 kabul edildiğinde rebiyopsilerin %44 azalacağını buna karşın %9 klinik olarak anlamlı kanserin kaçırılacağını da vurgulamışlardır (19). PCA3, yüksek Gleason skoru ile ilişkili olup prostat kanseri öngörmede PSA'dan daha üstündür ve prostat boyutu ve prostatitten etkilenmemektedir (19-20). Bu nedenlerle rebiyopsi kararında kullanılabilir ancak kılavuzlarda halen deneysel olarak tanımlanmaktadır.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Multimodal 3 Tesla MRG eşliğinde biyopsi yapıldığında tümör saptama oranları TRUS eşliğinde biyopsiye göre daha yüksek bulunmuştur (21,22). Bu yöntemle yüksek PSA'lı ve en az 1 TRUS eşliğinde biyopsisi negatif olan hastalarda kanser saptama oranları %41 bulunurken, bu yöntemle saptanan kanserlerin büyük çoğunluğu (%87) klinik olarak anlamlı kanserlerdir (22). Hambrock ve arkadaşları, PSA>4ng/ml, 2 ve daha fazla TRUS eşliğinde biyopsisi negatif gelen 68 hastadan 3 Tesla MRG eşliğinde direk tümör şüpheli alandan ortalama 4 kor biyopsi almışlardır. Hastaların 40 (%59)'unda (%93'ü klinik anlamlı) kanser saptanmıştır. Veriler aynı klinikte yapılan TRUS eşliğinde biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldığında PSA>20ng/ml, prostat volümü>65cc, PSAD>0.5ng/ml/cc olan hastalar dışında MRG ile tümör saptama oranları anlamlı yüksek bulunmuştur (21). Tüm bunlara karşın TRUS eşliğinde biyopsiye göre daha zaman alıcıdır ve ek bir maliyet de getirmektedir. O nedenle rutin

kullanımı yerine; önceki biyopsileri negatif olmasına karşın, prostat kanser şüphesi inatla yüksek seyreden seçilmiş gruplarda anterior yerleşimli prostat kanser olasılığını araştırmak için MRG kullanılabilir. Şüpheli alanlar saptanırsa, TRUS veya MRG eşliğinde bu alanlardan biyopsiler alınır (4).

'EAU kılavuzları (2012) rebiyopsi endikasyonlarını: Artan ve /veya inatçı yüksek PSA, şüpheli PRİ, patolojide ASAP ya da çok odaklı HGPİN saptanması olarak belirtmektedir.'

Rebiyopsi teknikleri

Bilinen bir gerçek ne şekilde ve kaç biyopsi yapılırsa yapılırsın tüm kanserleri saptayan bir biyopsi yöntemi yoktur. Ancak, ikinci biyopsiler için önerilen TRUS eşliğinde en az 14 kor (12 kor genişletilmiş biyopsiye ek olarak 2 tane de sağ ve sol anterior apekten) örnek alınmasıdır (3).

Rebiyopsi yapılmasına karşın patolojisi negatif gelen ve hala prostat kanser şüphesi taşıyan hastalarda sonraki biyopsinin saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması, önerilen bir seçenektir (3). Saturasyon biyopsisi, Borboroglu ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmış olup en az 20 kor biyopsiyi içerir (23). Daha önceki 2 negatif biyopsiye rağmen çoğu saturasyon biyopsisi serisinde %20-34 kanser saptanmaktadır (24). Kanser saptama oranları, önceki biyopsilerde alınan kor sayısına bağlı olarak değişim göstermektedir.

Transperineal ve transrektal saturasyon biyopsisini karşılaştıran (24 kor) prospektif randomize olmayan bir çalışmada; transperineal yol ile %25.7, transrektal yol ile %31.4 kanser saptanmış olup 2 teknik arasında kanser saptama oranları açısından fark bulunmamıştır (25). Gershman ve arkadaşları ise, daha önce ortalama 3.7 prostat biyopsisi yapılan 34 hastaya transperineal templet kılavuzluğunda biyopsi uygulanmıştır. Hastaların 17 (%50)'sinde kanser saptanmıştır. Bu 17 hastanın 16'sında kanser anterior ve/veya apikal prostatta saptanmıştır. Yazarlar; kanserlerin %94.1'inin anterior ve/veya apikal prostatta saptandığını, transrektal yolla buralardan örnek almanın mümkün olmadığını, dolayısıyla transperineal yolu önermektedirler (1).

İlk biyopsi sonucu negatif gelen hastalarda daha radikal bir yaklaşımla ikinci biyopsinin saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması da bir seçenektir. Ülkemizde de Marmara Üniversitesi Üroloji Kliniği bu şekilde bir yaklaşım izlemekte ve ilk biyopsisi negatif gelen ve ikinci biyopsi gerektiren tüm hastalara saturasyon biyopsisi uygulamaktadırlar (Dr. Levent Türkeri ile kişisel

“Rebiyopsi yapılmasına karşın patolojisi negatif gelen ve hala prostat kanser şüphesi taşıyan hastalarda sonraki biyopsinin saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması önerilmektedir.”

görüşme). Bu şekilde bir yaklaşımla Zaytoun ve arkadaşları, ilk biyopsileri negatif olan 1056 hastanın 393'üne 12-14 kor genişletilmiş rebiyopsi, 663'üne 20-24 kor saturasyon biyopsisi uygulamış ve saturasyon biyopsisi ile anlamlı olarak daha yüksek (%33.3'e %25.6) kanser saptamışlardır (26).

Rebiyopside Transizyonel Zone (TZ) biyopsileri

Avrupa prostat kanseri erken saptama çalışmasında (EPCD-European Prostate Cancer Detection) kanserlerin %16'sı TZ'da saptanmıştır (27). John Hopkins grubu 193 radikal prostatektomi dokusunda %2.1 izole TZ kanseri saptamıştır (28). Bu nedenle ilk biyopsilerde çok düşük kanser saptama oranları nedeniyle TZ biyopsisi önerilmezken, rebiyopsilerde TZ'dan biyopsisi yapılmalıdır (4).

TUR-P

Negatif biyopsili hastalarda TUR-P'nin tanı değeri düşüktür ve kanser tanısı koymak amacıyla uygulanmamalıdır (4,29). Kanser saptama oranı, %8'den daha azdır (4). Aslan ve arkadaşları, biyopside HGPİN veya malignite kuşkulu odak saptanan ve ileri derecede obstrüktif bulgular nedeniyle TUR-P yaptıkları 26 hastanın yalnızca 1 tanesinde kanser saptamışlardır. Yazarlar TUR-P'nin kanser tanısında öneminin olmadığını, PRİ ya da PSA'ya göre kanser şüphesi varsa TUR-P ile obstrüksiyon giderildikten sonra rebiyopsi yapılmasını önermektedirler (30).

Rebiyopsilerde saptanan kanserlerin yerleşimi

Avrupa prostat kanseri saptama çalışması sonuçlarına göre kanserin prostatta yerleşim yerlerinin bilgisayar yardımıyla 3 boyutlu görüntüsü çıkarılmıştır. Buna göre ilk biyopsilerde kanser prostata homojen dağılırken, rebiyopsilerde kanserler daha apiko-dorzal yerleşimli olarak bulunmuştur. O nedenle,

rebiyopsilerde mutlaka apiko-dorzal biyopsilerin alınmasına dikkat edilmelidir (7).

'Rebiyopsi yapılmasına karşın patolojisi negatif gelen ve hala prostat kanser şüphesi taşıyan hastalarda sonraki biyopsinin saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması önerilmektedir.'

Kaç tane rebiyopsi?

Djavan ve arkadaşları, kanser saptama oranlarını: 1. biyopside %22, 2. biyopside %10, 3. biyopside %5, 4. biyopside %4 olarak bulmuştur. İlk iki biyopsilerde yerleşim yeri ve çok odaklılıkta farklılıklara karşın, patolojik ve biyokimyasal görünüşleri açısından fark saptanmamıştır. Buna karşın 3. ve 4. biyopsilerde saptanan kanserler; daha düşük derece, evre ve völümüne sahip olarak bulunmuştur. Bundan dolayı yazarlara göre, 2. biyopsiden sonra biyopsileri hala negatif olan hastalarda yalnızca çok yüksek kanser şüphesi varsa 3. ya da 4. biyopsi yapılmalıdır (7). Keetch ve arkadaşları ise; 1. biyopside %34, 2. biyopside %19, 3. biyopside %8, 4. biyopside %7 kanser saptamıştır (31). Eğer 2. biyopsi negatif ve kanser şüphesi devam ediyorsa, 3. biyopsinin mümkünse saturasyon biyopsisi şeklinde yapılması uygun olacaktır. Saturasyon biyopsisine karşın patolojisi negatif gelen hastalarda kanser şüphesi devam etse bile mevcut şüphe oluşturan bulgularla belirgin değişim olmadığı sürece tekrar biyopsi yapmaktan kaçınılmalıdır.

Rebiyopside saptanan kanserlerin patolojisi farklı mı?

Djavan ve arkadaşları, ilk ve ikinci biyopsi sonucuna göre radikal prostatektomi yapılan hastaların patoloji sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Buna göre, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnızca ilk biyopsi sonucuna göre radikal prostatektomi yapılanlarda, tümör daha yüksek oranda çok odaklı olarak saptanmıştır (7). Resnick ve arkadaşları; radikal prostatektomi yapılan 2411 hastanın patolojik değerlendirme sonuçlarına göre, klinik olarak önemsiz kanser oranlarını: 1. biyopsiden sonra %31.1, 2. biyopsiden sonra %43.8, 3 ve daha fazla biyopsi sonucu kanser saptananlarda %46.8 olarak saptamışlardır. Üç ve daha fazla biyopsi sonucunda kanser saptananların %42'sinde Gleson skoru 7 ve üzerinde bulunmuştur. Çalışmaya göre 2 negatif biyopsi sonrası rebiyopsilerde saptanan kanserlerin hala yarım fazlasının anlamlı hastalığı mevcuttur (32). Najari ve arkadaşları, 2 merkezde prostat biyopsisi yapılan 25584 hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında; ilk biyopside kanser saptananların

“Rebiyopsilerde saptanan kanserlerde düşük riskli hasta oranı daha yüksek bulursa da, hastaların hala 2/3’ü orta ya da yüksek risk grubundadır”

%46.1’inde Gleason skoru 6 bulunurken, ikinci biyopside kanser saptananlarda bu oran %60.8 bulunmuştur. Ayrıca düşük riskli kanser (PSA<10 ng/ml, Gleason 6, ≤cT2a, ≤2 pozitif biyopsi kor) rebiyopsilerde anlamlı olarak daha yüksek (%36.2’ye %23.6) bulunmuştur. Yani, rebiyopsilerde düşük riskli hasta oranı daha yüksek bulursa da hastaların hala 2/3’ü orta ya da yüksek risk grubundadır (33).

Rebiyopsilerde komplikasyon oranları farklı mı?

Minör ya da belirgin rahatsızlık veremeyen komplikasyon oranı 1. ve 2. biyopsilerde benzer bulunurken 3. ve 4. biyopsilerde morbidite bir miktar daha yüksek bulunmuştur (34). EPCD çalışmasında ilk ve rebiyopsilerde: idrar yolu enfeksiyonu %2.1’e %1.9, rektal kanama %2.1’e %2.4, hafif hematüri %62’ye %57, ağır hematüri %0.7’ye %0.5, hematospermi %9.8’e %10.2 bulunmuştur. Bu çalışmaya göre; rebiyopsilerin, komplikasyon oranlarında artma olmadan ilk biyopsiden 6 hafta sonra uygulanabileceği belirtilmektedir (7).

‘Rebiyopsilerde saptanan kanserlerde düşük riskli hasta oranı daha yüksek bulursa da, hastaların hala 2/3’ü orta ya da yüksek risk grubundadır’

Sonuç

Negatif biyopsiye rağmen; artan ve /veya inatçı yüksek PSA, şüpheli PRİ, patolojide ASAP saptanması ve patolojide yoğun (çok odakta) PİN varlığı gibi durumlarda yeniden biyopsi alınması gerekecektir. Rebiyopsi ilk biyopsiden en az 6 hafta sonra yapılmalıdır. İkinci biyopsi mutlaka TRUS eşliğinde ve apeksleri de içeren 14 kor biyopsi şeklinde alınmalıdır. İkinci biyopsinin de negatif gelmesi durumunda tekrar biyopsi gerekiyorsa biyopsi saturasyon biyopsisi şeklinde yapılmalıdır. Rebiyopsilerin 3 Tesla MRG eşliğinde yapılması kanser tanı oranlarını arttırmaktadır. Biyopsi kararını kolaylaştırmak için yeni geliştirilmeye çalışılan belirteçler olmakla birlikte şu anda PCA3 en umut veren belirteçtir. Rebiyopsiler sonucunda saptanan tümörlerin önemli bir kısmı klinik olarak anlamlı tümörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Gershman B, Zietman AL, Feldman AS, McDougal WS. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies. Urol Oncol 2012; Baskıda.
2. Punnen S, Nam RK. Indications and timing for prostate biopsy, diagnosis of early stage prostate cancer and its definitive treatment: A clinical conundrum in the PSA era. Surg Oncol 2009; 18:192-9.
3. Presti JC Jr. Repeat prostate biopsy-when, where, and how. Urol Oncol 2009;27:312-4.
4. Heidenreich A, Bellmunt BJ, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012. <http://www.uroweb.org/guidelines>.
5. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992;147:841-5.
6. Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1995;154:1795-7.
7. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, et al. Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review. Eur Urol 2002;42:93-103.
8. Lee BH, Hernandez AV, Zaytoun O, et al. Utility of percent free prostate-specific antigen in repeat prostate biopsy. Urology 2011;78:386-91.
9. Özdamar YK, Bölükbaşı A. TRUSG eşliğinde prostat rebiyopsisinde kanser öngörmede etkili klinik parametreler. Kocatepe Tıp Dergisi 2011;12:77-85.
10. Shaida N, Jones CM, Ravindranath N, Malone PR. The chances of subsequent cancer detection in patients with a PSA>20 ng/ml and an initial negative biopsy. The Scientific World Journal 2009;9:343-8.
11. Meng MV, Shinohara K, Grossfeld GD. Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy. Urol Oncol 2003;21:145-51.
12. O’ Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within one year after a noncancer diagnosis. Urology 2000;55:553-9.
13. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2006;30:1184-8.
14. Handel LN, Agarwal S, Schiff SF, et al. Can effect of finasteride on prostate-specific antigen be used to decrease repeat prostate biopsy? Urology 2006;68:1220-3.
15. van Leeuwen PJ, Kölbl K, Huland H, et al. Prostate cancer detection and dutasteride: Utility and limitations of prostate-specific antigen in men with previous negative biopsies. Eur Urol 2011;59:183-90.
16. 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.
17. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. J Urol 2010;184:1947-52.
18. Salagierski M, Schalken JA. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. J Urol 2012;187:795-801.
19. 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.
20. Vlaeminck-Guillem V, Bandel M, Cottancin M, et al. Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score. Prostate 2012;72(5):549-54.
21. 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;183:520-8.
22. Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JG, 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 cancers. Eur Urol (2012), doi:10.106/j.eururo.2012.01.047
23. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol 2000;163:158-62.
24. 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.
25. Abdollah F, Novara G, Briganti A, et al. Trans-rectal versus trans-perineal saturation biopsy of the prostate: Is there a difference in cancer detection rate? Urology 2011;77:921-5.
26. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, et al. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. J Urol 2011;186:850-4.

27. Durkan GC, Greene DR. Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with an initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? *BJU Int* 1999; 83:34-8.
28. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 1997;158:1886-90.
29. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003;62:883-7.
30. Aslan G, Mammadov E, Kizer O, et al. Biyopside yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi veya malignite kuşku odak varlığında TUR-p sonuçları. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;3:113-7.
31. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-4.
32. Resnick MJ, Lee DJ, Magerfleisch L, et al. Repeat prostate biopsy and the incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. *Urology* 2011;77:548-52.
33. Najari BB, Rink M, Graefen M, et al. Does low-risk prostate cancer detection change with repeat biopsies? *Eur Urol* 2012;61:230-1.
34. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001;166:856-60.