

Prostat spesifik antijen tabanlı tarama ile tanı konulan prostat kanserinin patolojik özellikleri

Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening

Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, Catalona WJ
J Urol. 2006;175:902-6.

Dr. Sinan Ekici

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

Purpose: Since the introduction of PSA testing for CaP, there has been an increase in CaP detection. However, it is uncertain to what extent clinically insignificant tumors are being diagnosed and treated. In a large, community based population we determined the pathological characteristics of screening detected cancers.

Materials and methods: From 1989 to 2001, 35,661 men were enrolled in a longitudinal prostate cancer screening study. Data were available on 3,492 of the 3,568 men (98%) diagnosed with CaP during this study period. Radical prostatectomy was performed in 2,254 men (63%). Clinical stage, Gleason score and pathological analysis were recorded and analyzed in the context of preoperative PSA, digital rectal examination findings, PSA velocity and the year of cancer detection.

Results: CaP was detected in 10% of men. Virtually all cases were clinically localized (99.8%) and approximately 70% treated with radical prostatectomy were pathologically organ confined disease. Fewer than 10% of tumors would be considered clinically insignificant based on 2 previously published pathological criteria.

Conclusions: Compared to the high prevalence of CaP found in autopsy studies there is a lower detection rate using current screening protocols. Although the outcomes are unknown if these tumors had been left untreated, the majority met pathological criteria for significant cancer.

Amaç: PSA'nın uygulanmaya başlanmasından bu yana prostat kanseri tanısında artış olmuştur. Fakat ne kadar klinik açıdan önemsiz kansere tanı konulduğu ve tedavi edildiği net olarak bilinmemektedir. Büyük bir insan popülasyonunda tarama ile tanı konulan kanserlerin patolojik özelliklerini değerlendirdik.

Materyal ve metod: 1989'dan 2001'e kadar 35661 hasta prostat kanseri tarama çalışmasına alındı. Çalışma süresince prostat kanseri tanısı konulan 3568 hastanın 3492'sinin (%98) verileri tamamı. Radikal prostatektomi 2254 (%63) hastaya uygulandı. Klinik evre, Gleason skor ve patolojik analizleri kaydedildi ve preoperatif PSA, dijital rektal muayene bulguları, PSA hızı ve kanser tanısı konulduğu yıl açısından değerlendirildi.

Bulgular: Erkeklerin %10'unda prostat kanseri tanısı konuldu. Hemen hemen tüm olgular lokalize (%98) idi ve radikal prostatektomi ile tedavi edilenlerin %70'inde hastalık patolojik evrelemede organa sınırlıydı. Daha önce yayınlanmış 2 patolojik tanıma göre, tümörlerin

%10'undan azı klinik olarak önemsiz olarak değerlendirilebilir.

Sonuçlar: Otopsi çalışmalarında bulunan yüksek prostat kanseri prevalansı ile karşılaştırıldığında mevcut tarama yöntemleri ile daha düşük oranda kanser tanısı konulmaktadır. Eğer bu tümörler tedavi edilmezse sonucun ne olacağı bilinmemekte birlikte, bu tümörlerin çoğu klinik açıdan önemli tümör patolojik kriterlerine sahiptir.

ÖZET

PSA'nın yaygın kullanılması sonucu artmış PSA endikasyonu ile yapılan prostat biyopsisi sonucu düşük evrede yakalanan prostat kanseri oranı artmıştır. Bu uygulama beraberinde klinik açıdan önemsiz kanserlere de tanı konulduğu ve gereksiz tedaviler uygulandığı endişesini gündeme getirmiştir. PSA tabanlı tarama çalışmalarına yapılan en önemli eleştirilerden biri de klinik açıdan önemsiz kanserlere gereksiz tanı konulduğu ve tedavi edildiğidir.

Bugünkü bilgilerimize göre, önemsiz bir kanserin önemli bir kanser haline dönüşme potansiyeli tespit edilememektedir. Eğer bu biliniyor olsaydı, önemsiz kanserlere konservatif tedavi uygulanabilirdi. Bu probleme çözüm bulabilmek için cerrahi materyalin patolojik incelenmesi ile elde edilen verilere dayalı klinik açıdan önemli kanser tanımlamaları ortaya konulmuştur. Bunlardan en önemli 2 tanım şu şekildedir: Ohori ve ark. önemsiz tümörü ≤ 0.5 cc tümör volümü, prostata sınırlı, primer veya sekonder Gleason 4 veya 5 paterni içermeyen şekilde tanımlamışlardır (1). Epstein ve ark. ise klinik T2, tümör volümü 0.2-0.5 cc olan tümörlerde %13 oranında kapsül penetrasyonu tespit ettikleri için, önemsiz tümörü ≤ 0.2 cc tümör volümü, prostata sınırlı, Gleason skoru 7'den az olan tümör olarak tanımlamışlardır (2). Bu kriterlere göre T1c tümörlerin çoğu klinik açıdan önemli kanserdir. Fakat bugüne kadar bu yargıyı objektif olarak ortaya koyan prospektif bir çalışma yoktur. Catalona ve ark. bu yargının doğruluğunu prospektif bir tarama çalışmasında ortaya koymayı amaçlamışlardır.

Washington Üniversitesi'nde 1989-2001 yılları arasında 40 ve üzeri yaşta 35661 erkek tarama çalışmasına alınmıştır. Bireylere PSA değerlerine göre 6 veya 12 ay aralıkla PSA testi yapılmış. Çalışma periyodu 3 döneme ayrılmış. 1989-1991 arasında, PSA>4 ng/ml olduğunda parmakla rektal inceleme (PRİ) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yapılmış, sadece PRİ ve/veya TRUS anormal ise 4 kadran biyopsi yapılmış. 1991-1995 arasında, herkese PRİ ve PSA bakılmış ve PRİ anormal ve/veya PSA> 4 ng/ml ise biyopsi uygulanmıştır. Mayıs 1995'ten sonra

Tablo 1. PSA ve PRİ'ye göre tümörlerin klinik ve patolojik özellikleri

	Total	PSA (ng/ml)				p değeri
		0.0-2.5	2.6-4.0	4.1-10.0	>10	
PRİ (%)						<0,0001
Negatif	2298(69)	-	685 (80)	1381(77)	232(58)	
Şüpheli	1066(31)	316(100)	175(20)	408(23)	167(42)	
Klinik lokalize (%)						önemsiz
PRİ negatif	2294(100)	-	684(100)	1379(100)	231(100)	
PRİ şüpheli	1055(99)	314(100)	175(100)	406(100)	160(96)	
Organa sınırlı (%)						<0,0001
PRİ negatif	1073(73)	-	356(82)	637(71)	80(58)	
PRİ şüpheli	505(69)	179(81)	96(79)	185(65)	45(42)	
Gleason skor ≥ 7 (%)						0,2
PRİ negatif	291(14)	-	74(11)	176(14)	42(21)	
PRİ şüpheli	202(21)	40(14)	32(20)	70(20)	60(42)	
Median tümör volümü \pm SS cc						
PRİ negatif	2,8 \pm 5.1	1.7 \pm 2.4	2,0 \pm 3,5	3,3 \pm 4,8	5,4 \pm 9,5	<0.0001
PRİ şüpheli	3.6 \pm 7.1	2,0 \pm 3,6	2,9 \pm 5,5	6,0 \pm 5,6	12,4 \pm 11,5	<0.0001
Önemsiz kanser (1)						<0.0001
PRİ negatif	59(6)	-	38(11)	20(4)	1(1)	
PRİ şüpheli	34(8)	27(19)	4(5)	3(2)	0	
Önemsiz kanser (2)						0,5
PRİ negatif	3(1)	-	3(1)	0	0	
PRİ şüpheli	3(1)	2(1)	0	1(<1)	0	

biyopsi için PSA alt sınırı 2.5 ng/ml'ye çekilmiş ve biyopsi kor sayısı minimum 6 olarak yapılmıştır. Tekrar eden tarama kontrollerinde biyopsi endikasyonları devam ediyorsa biyopsiler de tekrar edilmiştir. Tarama yapılan erkeklerden 3568'inde (%10) prostat kanseri tanısı konulmuş ve 2254 (%63,2) hastaya radikal prostatektomi uygulanmıştır. Hastaların tanı anındaki PRİ ve PSA değerleri, PSA hızı, prostat volümü, kanser tanısına kadar geçen süre, klinik ve patolojik tümör evreleri, Gleason skoru, ortalama tümör volümü, Ohori ve Epstein'in tanımlamalarına göre klinik açıdan önemsiz kanser yüzdesi değerlendirmeye alınmış (Tablo 1). 1410 (%62,6) hastanın verileri önemli kanser kriterlerini değerlendirmek için uygun olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan erkeklerde prostat kanseri tanısı ortalama 38.6 ayda (1-148) konulmuştur. Hastaların %31'i 1., %11'i 2., %7'si 3. vizitte tanı almışlardır. Tanı konulan hastalara ortalama 1.4 (1-10) biyopsi yapılmış. Hastaların %77'sine 1

biyopsi ile tanı konulmuş iken %4'ü 3 defadan fazla biyopsi tekrarına ihtiyaç duymuştur. PSA >10 ng/ml olan hastaların %4'ü hariç, diğer hastalarda klinik olarak lokalize tümör bulunmuştur. Klinik ve patolojik değerlendirme sonuçları PSA değerlerine göre incelendiğinde PSA değeri arttıkça tümör volümü artmakta, organa sınırlılık oranı azalmaktadır. Tekrarlayan biyopsilerde tanı konulan hastaların tümörleri; %77 organa sınırlı, %19 pozitif cerrahi sınır, %9 ektrakapsüler uzanım ve %1 seminal vezikül invazyonu ve %0.2 lenf nodu tutulumu ve %23 Gleason skoru ≥ 7 özelliklerine sahip oldukları saptanmıştır. Ortalama tümör volümü de 2,7 \pm 4,5 cc idi.

Verisi olan 1410 (%62,6) hastanın değerlendirilmesinde, Ohori ve ark. tanımına göre, tümörlerin %6.6'sı, Epstein ve ark. tanımına göre %0.4'ü klinik açıdan önemsiz tümör olarak kabul edilmiştir. Hasta seçiminde hata olmaması için, bu inceleme için yeterli verisi olmayan diğer %37,4'lük grup hastanın Glea-

son skoru, klinik evresi ve patoloji evresi incelendiğinde benzer özellikte olduğu görülmüş ve sadece ortalama PSA değeri anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır(4,9 ng/ml vs 4,4 ng/ml).

Çalışma dönemlerine göre tedavi edilen prostat kanserlerinin özellikleri karşılaştırıldığında organa sınırlılık ve yüksek Gleason skor özelliklerinde artış, ortalama tümör volümü ve prostat volümünde azalma eğilimi olduğu gözlenmiş (Tablo 2). Ohori ve ark. tanımına göre önemsiz kanser oranında artış gözlenmiş, Epstein ve ark. tanımına göre bir değişiklik görülmemiştir.

YORUM

PSA'nın yaygın kullanıma girmesinden sonra prostat kanseri insidansında artış olması, aynı zamanda ekonomik açıdan ucuz olması, PSA'nın kullanıldığı tarama programlarına ilgiyi arttırmıştır. Fakat PSA'nın yaygın kullanımı

Tablo 2. Tanı dönemlerine göre kanser morfolojisi

	1989-1991	1992-5/1995	5/1995-2001	P değeri
Organa sınırlı (%)	401 (67)	570 (72)	632 (75)	0.001
Gleason ≥ 7 (%)	151 (25)	202 (25)	250 (29)	0.07
Median tümör volümü \pm SS cc	6.0 \pm 8.4	3.5 \pm 5.2	2.2 \pm 4.1	<0.0001
Prostat ≥ 40 gr (%)	409 (71)	526 (68)	544 (65)	0.03
Önemsiz kanser (1)	8(3)	23 (5)	62 (9)	0.0006
Önemsiz kanser (2)	0	3 (0.6)	3 (0.4)	0.5

da yeni sorunları ortaya çıkarmıştır. PSA'nın tanısal değeri, fazladan teşhis koydurması, PSA taraması ve hastalığa özgü mortalitede azalma arasındaki ilişki cevap aranılan sorunlardır. Her ne kadar taramanın mortalite üzerindeki olumlu etkisini gösteren randomize bir çalışma olmasa da erken tanı ile henüz herhangi bir semptom yok iken yakalanan klinik T1c kanserlerin etkili bir şekilde tedavi edilebilir olduğu gösterilmiştir. Bu makalede Catalona ve ekibi, PSA ile tanı konulurken iddia edildiği gibi fazladan ve önemsiz kanserlere de tanı konulup konulmadığını radikal prostatektomi yapılmış bir seride değerlendirmişlerdir. Henüz "önemsiz kanser" tanımı kesinleşmemiştir. Bu nedenle de otörler, yayınlanmış iki önemli tanımlamaya göre değerlendirmelerini yapmışlardır. Bu tanımlamalar, 12 yıl önce yapılmış olması ve önemsiz kanser tanımlamasını yaparken hastaların hayat beklentilerinin dikkate alınmamış olmasına rağmen kabul edilebilir tanımlardır. Bu değerlendirmeye göre PSA kullanılarak yapılan tarama sonucu elde edilen kanserlerin %93,4'ü önemli kanser sınıfındadır. Önemsiz kansere sahip hastaların kanserlerinin gerçekten önemsiz olduğunu gösterebilmek için bu hastalara hiçbir tedavi

vermeden izlemek gerekirdi ki, cerrahi uygulanan bu seride bu mümkün değildir. Klinik açıdan önemsiz kanserlerin %45'i PSA 2.6-4 aralığında yer almaktadır (Ohori'nin tanımına göre). Tanı konulan dönemlere göre bakıldığında 1995'e kadar PRİ ve TRUS ile biyopsi endikasyonu konulup 4 kadran biyopsi yapılırken önemsiz kanser oranı az iken, 1995'ten sonra biyopsi endikasyonu PSA > 2,5 ng/ml ve biyopsi ≥ 6 kadran yapılmaya başlanmasıyla önemsiz kanser oranında artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar artışın özellikle PSA <4 ng/ml olduğunda görüldüğünü ortaya koymaktadır. Önemsiz kanser oranında bir artış olduğu görülmekle birlikte, genel olarak bakıldığında hastaların sadece %6,6'sında önemsiz kanser olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer nokta da, önemsiz kanser sınıfına konulan bu kanserler hiç tedavi edilmeselerdi önemli kanser haline dönüşür müydü sorusudur. Bu sorunun cevabı henüz bilinmemektedir. Yine Catalona ve ekibi yaptıkları bir çalışmada, ilk PSA değeri < 2 ng/ml ve kanser tespit edilmeyen bireylere uzun aralıklarla (2 ve 4 yıl) tarama uygulayarak 8 yıl izlemişlerdir (3). Sonuç olarak, 2-4 yıl aralıklarla bireyler tarama ile izlenirken tespit edilen kanserlerin %77'si organa sınırlı, %29'unun

Gleason skoru ≥ 7 bulunmuştur. İlk biyopside tanı konulamayan, muhtemelen önemsiz kanserler zaman ilerledikçe önemli kanser haline dönüşebilmektedir. Fakat bu sonucun büyük serilerde doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma taramanın mevcut sorunları içerisinde önemli bir soruna çözüm getirme adına çok sayıda hasta üzerinde yapılmış, dikkate alınması gereken bir çalışmadır.

Kaynaklar

1. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol. 1994;152:1714-20.
2. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
3. Kundu SD, Grubb RL, Roehl KA, Antenor JAV, Han M, Catalona WJ. Delays in cancer detection using 2 and 4-year screening intervals for prostate cancer screening with initial prostate specific antigen less than 2 ng/ml. J Urol. 2005;173:1116-1120.