

Çok düşük prostat spesifik antijen düzeylerinde tedavi edilmiş T1c prostat kanserlerinin değerlendirilmesi

Dr. Mustafa Kaplan, Dr. Ersan Arda

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

Analysis of T1c prostate cancers treated at very low prostate-specific antigen levels

Andrew J Stephenson, J Stephen Jones, Adrian V. Hernandez, Jay P. Ciezki, Michael C Gong, Eric A. Klein

Section of Urologic Oncology, Glickman Urological and Kidney Institute, Department of Quantitative Health Sciences and Department of Radiation Oncology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA

European Urology 55: 610-616, 2009

ABSTRACT

Background: The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) has challenged the validity of recommended prostate-specific antigen (PSA) thresholds for prostate biopsy (>2.5 ng/ml) given the 17% prostate cancer (pCA) detection rate at PSA of 1.1–2.0. The outcome of patients treated at PSA ≤ 2.5 is poorly defined, and advantages associated with such an early diagnosis are uncertain.

Objective: Compare the outcome of patients with T1c pCA with pretreatment PSA ≤ 2.5 and 2.6–4.0.

Design, setting, and participants: Since 1998, 351 patients with clinical stage T1c and PSA ≤ 4.0 have been treated at our institution; 84 (24%) of those patients had PSA ≤ 2.5 . Clinical information was obtained from a prospective database. Treatment was radical prostatectomy, brachytherapy, and external-beam radiotherapy in 261 (74%), 67 (19%), and 23 (7%) patients, respectively.

Measurements: Progression-free probability and pathological end points.

Results and limitations: No significant differences between the groups were observed in terms of biopsy (18% vs 22%) or specimen Gleason score 7–8 (44% vs 56%), non-organ-confined cancer (11% vs 13%), indolent cancer (34% vs 24%), or 5-yr progression-free probability (89% vs 93%; $p > 0.1$ for all). More biologically unimportant cancers (defined as pathologically organ-confined and Gleason ≤ 6) were identified among patients with PSA ≤ 2.5 (55% vs 41%, $p = 0.050$), and indolent cancers were three times more frequent than non-organ-confined cancers among these patients ($p = 0.003$).

Conclusions: The pathological features and outcome of patients treated at low PSA levels are favorable and similar for patients with PSA ≤ 2.5 versus 2.6–4.0. However, $>50\%$ of the former have potentially biologically unimportant cancer. We failed to identify a therapeutic benefit to the diagnosis of cancers below accepted PSA thresholds for biopsy.

ÖZET

Amaç: PSA değerleri 2.5 ng/ml'den küçük ve 2.5-4.0 ng/ml arasında tedavi edilen hastaların patolojik ve klinik özelliklerini karşılaştırmak.

Materyal ve Metot: 1998'den itibaren kliniğimizde PSA değeri 4.0 ng/ml'den küçük 351 evre T1c hastası tedavi edildi. Bunlardan 84'ünün (%24) PSA değerleri 2.5 ng/ml'den küçüktü. Yapılan tedaviler 261 hastada (%74) radikal prostatektomi, 67 (%19) hastada brakiterapi ve 23 hastada (%7) eksternal radyoterapi idi.

Bulgular: Gruplar arasında biyopsi (%18 ve %22) veya radikal prostatektomi materyallerinde (%44-%56) Gleason skor 7-8 varlığı, organa sınırlı olmayan prostat kanseri sıklığı (%11 ve %13), indolent kanser varlığı (%34 ve %24) ve 5 yıllık progresyonsuzluk olasılığı (%89 ve %23) açısından anlamlı fark yoktu. Önemsiz kanser (patolojik olarak organa sınırlı ve Gleason skoru ≤ 6), PSA ≤ 2.5 hastalarda daha fazlaydı (%55 ve %41, $p=0.05$) ve bu hastalarda indolent kanser oranı organa sınırlı olmayan kanser oranından 3 kat daha fazlaydı. ($p=0.003$)

Sonuç: Hem patolojik sonuçlar hem de tedavi sonrası prognoz iki grup hastada da aynıydı. Ancak PSA ≤ 2.5 hastaların %50 si biyolojik olarak önemsiz kanserlerdi. PSA ≤ 2.5 hastalara yapılan tedavinin diğer gruba göre ek bir avantaj sağlamamaktadır.

Giriş

Eselden, dijital rektal muayenesi normal ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 4.0 ng/ml'den yüksek olan hastalara biyopsi yapılması önerilirdi. Bu hastalarda biyopsi ile prostat kanseri çıkma olasılığı %20-30 idi (1). Sadece PSA yüksekliği nedeniyle tanı konulmuş prostat kanserlerinin büyük bir kısmı biyolojik olarak önemli kanser olup "indolent kanser" (Gleason skor 2-6, ekstraprostatik yayılım olmayan, tümör volümü 0.5 cm'den küçük) sıklığı %10-30'dur (2,3). Semptomlarla ya da anormal rektal tuşe bulgularına bağlı olarak saptanmış kanserlere kıyasla, T1c kanserler daha erken ve tedavi edilebilir evrede saptanmaktadır (4,5).

Catalona ve arkadaşları ve diğer bazı araştırmacılar biyopsi için PSA eşik değerinin 4.0 olması halinde organa sınırlı olmayan kanser sıklığının (%25-35) "indolent kanser"lere oranla 2-4 kez fazla olmasından dolayı bu olgularda gereksiz tanıdan bahsedilmemesi gerektiğini savunmaktadır (6-9). PSA 4.0 ng/ml üstünde tanı konulan kanserlere kı-

yasla, 2.6-4.0 PSA değer aralığında saptanmış kanserlerin, organ-sınırlı olma olasılığı daha yüksektir (6,8,10). Biyopsi için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'ye düşürülmesinden sonra radikal prostatektomi ile tedavi edilmiş hastalarda biyokimyasal rekürrens oranında azalma olmuştur. Bu nedenle, biyopsi için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'ye düşürülmesi klinik olarak önemli kanserlerin daha küre sağlanabilecek evrede saptanmasına olanak sağlamış ve bazı kılavuzlarda yer almıştır (11,12). Prostat kanseri önleme çalışması (PCPT) PSA ile ilgili çok önemli bilgiler vermektedir (13). PSA <1.0 ve 1.1-2.0 olan hastalarda, kanser saptama oranı sırasıyla %9 ve %17, Gleason skor 7-10 arası kanser oranı da sırasıyla %11 ve %12'dir (14). Bu nedenle hastada prostat kanseri riski olmadığını söyleyebilecek hiçbir PSA değeri yoktur.

Biz bu çalışmada PSA değeri 2.5 ng/ml'den az olan prostat kanserli hastaların sonuçları ile PSA değeri 2.5-4.0 ng/ml arasında tedavi edilmiş prostat kanserli hastaların sonuçlarını karşılaştırdık.

Metot

1998 ile 2006 arasında 5920 hasta kliniğimizde lokalize prostat kanseri nedeniyle tedavi edilmiştir (Radikal prostatektomi (RP) yapılan 3003, brakiterapi yapılan 1641 ve eksternal radyoterapi (RT) almış 1276 hasta). Bu hastaların 267 si (%4.5) klinik evre T1c ve PSA değeri 2.6-4.0 arasında iken 84'ü (%1.4) T1c evrede ve PSA değeri <2.5 idi. Hiç bir hasta daha önceden herhangi bir tedavi görmemiş ve 5 α redüktaz inhibitörü almamıştı. Hastaların 261'i (%74) RP, 67'si (%19) brakiterapi ve 23'üne (%7) RT ile tedavi edilmişlerdir. Hastaların yaşlarının ortanca değeri 59 (54-64 yıl) ve ortanca takip süresi 28 aydı (14-48 ay). Kor sayısı 8-12 arası olup ortanca 10 idi. Kanser hacmi, tümörün en geniş 2 odak alan toplamına göre düşük (<65 mm³), orta (65-260mm³) ya da büyük (>260 mm³) olarak bildirilmiştir.

PSA düzeyleri \leq 2.5 ve 2.6-4.0 olan hastaların şu özellikleri karşılaştırılmıştır: biyopsi ve spesmen Gleason skoru \geq 7, organa sınırlı olmayan kanserler (ekstraprostatik uzanım,

Tablo 1. Düşük (2.6-4.0 ng/ml) ve çok düşük (\leq 2.5 ng/ml) PSA değerlerine sahip hastaların özellikleri ve tedavi sonuçları

	PSA \leq 2.5 ng/ml			PSA 2.6-4.0 ng/ml			p	PSA \leq 4.0 ng/ml		
	Sayı	%	CI	Sayı	%	CI		Sayı	%	CI
Hastalar	84	24	-	267	76	-	-	351	-	-
Medyan yaş (yıl)	60	-	-	59	-	-	0.18	59	-	-
Etnik köken	-	-	-	-	-	-	0.4	-	-	-
Beyaz	73	87	-	221	83	-	-	294	84	-
Afrika kökenli Amerikalı	10	12	-	34	13	-	-	44	13	-
Diğer	1	1	-	12	4	-	-	13	4	-
Ailede prostat kanseri varlığı	18	21	12-30	75	28	23-34	0.2	93	26	22-31
Önceki negatif prostat biyopsisi	9	11	4-17	26	10	6-13	0.8	35	10	7-13
Tedavi öncesi PSA, ng/ml (medyan)	2	-	-	3.5	-	-	<0.001	3.3	-	-
Pozitif biyopsi kor sayısı (medyan)	1	-	-	1	-	-	0.056	1	-	-
Biyopsi kor sayısı (medyan)	10	-	-	12	-	-	0.062	10	-	-
Biyopsi Gleason 7-8	15	18	9-26	58	22	17-27	0.4	73	21	16-25
Tedavi	-	-	-	-	-	-	0.9	-	-	-
RP	62	74	-	199	75	-	-	261	74	-
RT	6	7	-	17	6	-	-	23	7	-
Brakiterapi	16	19	-	51	19	-	-	67	19	-
5 yıl progresyonsuzluk olasılığı	3	89	77-100	10	93	88-98	0.7	13	92	87-97
Spesmen Gleason 7-8	25	44	31-57	109	56	49-63	0.11	134	53	47-60
Organa sınırlı olmayan kanser	7	11	3-19	25	13	8-17	0.8	32	12	8-16
Cerrahi sınır pozitifliği	7	11	3-19	25	13	8-17	0.8	32	12	8-16
İndolent kanser	21	34	24-46	48	24	18-30	0.13	69	26	21-32
Biyolojik olarak önemsiz kanser	34	55	42-68	81	41	34-48	0.050	115	44	38-50
Bilateral sinir koruyucu cerrahi	52	84	74-93	172	86	82-91	0.6	224	86	82-90

seminal vezikül invazyonu ya da lenf nodu tutulumu), indolent kanser, biyolojik olarak önemli olmayan kanser, cerrahi sınır pozitifliği, bilateral kavernöz sinir korunması ve progresyonsuz sağ kalım. İndolent kanser, düşük hacimli (<0.5 cm3), 4/5 gleason pater-ni olmayan organa sınırlı prostat kanseri olarak tanımlanmıştır. Biyolojik olarak önemsiz kanser ise tümör volümü göz ardı edilerek. Gleason skoru 2-6 arası organa sınırlı kanser olarak tanımlanmıştır.

Bulgular

PSA değeri ≤ 2.5 olan hastalar için medyan PSA değeri 2.0 (1.4-2.3 arası) ve PSA değeri 2.6-4.0 olanlar için 3.5 ng/ml (3.1-3.7 arası) idi (Tablo 1). Gruplar arasında demografik özellikler, ailede prostat kanseri varlığı, daha önceden negatif biyopsi varlığı, pozitif ve negatif kor biyopsi sayıları ve tedavi açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hiçbir hastanın biyopsi Gleason skoru 9-10 değildi. PSA ≤ 2.5 olan bir hasta (%1.6) ve PSA 2.6-4.0 olan beş hastanın (%2.5) biyopsi Gleason skoru 8'di. Biyopsi Gleason 7-8 olanlar için kanser oranı gruplar arasında anlamlı olarak farklı değildi (%18 ve %22; p=0.4). PSA ≤ 2.5 olan 3 ve 2.6-4.0 olan 10 hastada PSA nüksü gelişmişti. Bu hastalarda 5 yıllık progresyonsuzluk olasılığı sırasıyla %89 ve %93 olarak bulundu (p=0.7).

Radikal prostatektomi örneklerinin patolojik incelemelerine göre Gleason 7-8 (%44 ve %56, p=0.11), organa sınırlı olmayan kanser (%11 ve %13, p=0.8), cerrahi sınır pozitifliği (%11 ve %13, p=0.8) ya da indolent kanser (%34 ve %24, p=0.13) sıklığında hiç bir anlamlı fark görülmemiştir. Seminal vezikül invazyonu ve/veya lenf nodu metastazi, PSA ≤ 2.5 olan bir hastada (%1.6) ve PSA 2.6-4.0 arasında olan 2 hastada (%1) saptanmıştır. PSA ≤ 2.5 olanlarda daha yüksek oranda biyolojik olarak önemsiz kanser saptanmıştır (%55 ve %41). Bu grupta indolent kanser oranı organa sınırlı olmayan kanserlerden 3 kat daha fazlaydı (%11, p=0.003).

Tartışma

Prostat kanserinde tarama, mortaliteyi azalttığına dair yeterli kanıt olmaması nedeniyle halen tartışmalıdır. Üzerinde fikir birliği sağlanamayan bir diğer konu da biyopsi için optimal PSA eşik değeridir. Biyolojik olarak önemli kanserlerin 4.0 eşik değerine kıyasla daha tedavi edilebilir bir evrede saptanması nedeniyle biyopsi için eşik değer >2.5 olarak kabul edilmiştir. Ancak prostat kanseri önleme çalışması hiçbir kişinin kanser riski sıfır denecek bir PSA değeri olmadığını göz-

termektedir. PSA'nın 2.5'un üstüne çıkmasını beklemek kanser tanısını geciktirebilir.

Prostat kanseri önleme çalışmasında PSA 1.1-2.0 arasında %17 hastada prostat kanseri olup bu kanserlerin %12'sinde Gleason skor 7-10'dur. Bizim çalışmamız organa sınırlı olmayan, yüksek derece, indolent kanser ve definitif tedaviyle kür olasılığı açısından PSA ≤ 2.5 ve 2.6-4.0 olan T1c kanserleri arasında fark olmadığını göstermektedir. PSA ≤ 2.5 olanlarda indolent kanser sayısı, organa sınırlı olmayan kanser sayısından üç kat fazla olup hastaların %55'i biyolojik olarak önemsiz prostat kanseriydi. Bu sonuçlar, biyopsi için kabul edilen PSA eşik değerlerinin daha altında prostat kanserinin tanı ve tedavisinin hastalığın klinik sonuçlarını, PSA >2.5 iken saptamaya kıyasla daha da iyileştirmeyeceğini göstermektedir. PSA değeri 2.5 ng/ml'den daha düşük değerlerde tanı konulması, kanser kontrolü ve yaşam kalitesine bir katkıda bulunmaması nedeniyle "overdiagnosis" olarak tanımlanabilir.

PSA tabanlı prostat kanseri çalışmalarının en tartışmalı noktası "overdiagnosis" yani gereksiz tanıdır. "Overdiagnosis" Draisma ve arkadaşları tarafından "tarama yapılmaması halinde yaşam boyu semptom vermeyecek ve bu nedenle tanı konulmayacak prostat kanseri" olarak tanımlanmıştır (15).

Yaptığımız çalışmada çeşitli kısıtlamalar mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen bazı hastaların prostat biyopsi nedenleri kayıt edilmemişti. Ancak bu endikasyonların hastada ailede prostat kanseri varlığı, parmakla rektal incelemede şüpheli bulguların varlığı yada artmış PSA hızı olabileceğini düşündük. Bu endikasyonlar sadece prostat biyopsi endikasyonu ile ilgili kayıtlarına ulaşabildiğimiz PSA ≤ 2.5 olan 62 hastanın 37'sinde (%60) mevcuttu. Ayrıca kısa takip süresi de çalışmamızın bir başka kısıtlayıcı yönü idi.

Sonuç

PSA ≤ 2.5 olan kişilerde prostat kanseri insidansının çok da düşük olmaması ancak bu kanserlerin tanı ve tedavisinin hastaya çok fazla yararının olmaması, hekimleri ve hastaları prostat biyopsisinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda düşündürmektedir. Her hasta kişisel bazda düşünülüp yaş, yaşam beklentisi, etnik köken, aile öyküsü, rektal muayene, prostat boyutu, önceki prostat biyopsisi sonuçları, PSA kinetiği ve 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımına göre biyopsi kararı verilmelidir. Düşük riskli hastalarda hemen prostat biyopsisi yerine hastaların yakından takibi alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir.

YORUM

PSA'nın aslında "normal" diyebileceğimiz bir değeri yoktur. PSA bize sadece belli bir değerde biyopsi yapılması halinde kişinin prostat kanseri olasılığını verir. Prostat kanseri önleme çalışmasında PSA değeri 0.5 ng/ml'den düşük olanların bile biyopsi ile %6.6'sında prostat kanseri saptanmıştır. Bu nedenle hiçbir PSA değeri hastada prostat kanseri olmadığını söyleyemez. Ancak önemli olan nokta prostat kanseri tanısı ne zaman yapılırsa hastaya morbiditeyi göz ardı edebileceğimiz yarar sağlayabiliriz? Bu çalışmada araştırmacılar PSA değeri 2.5 ng/ml'nin altında iken tanı konulan prostat kanserli hastaların sonuçlarını PSA değeri 2.5-4.0 ng/ml'de iken tanı konulan hastaların sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Böylece düşük PSA değerlerinde tanı ve tedavinin varsa avantajlarını ortaya koymayı amaçlamışlardır. Biyopsi için eşik değer tartışmalarının ve prostat kanseri önleme çalışmasının sonuçlarının açıklanmasından sonra bu durum çoğumuzun merak ettiği bir konudur. Ancak çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması, bazı sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Öncelikle PSA 2.5 ng/ml'nin altındaki hasta sayısı oldukça azdır. Bu sayının daha fazla olması çalışmayı ve çalışmanın sonuçlarını daha değerli yapabiliriz. Bir diğer sorun da bu değerlerde hastalara biyopsi yapılma nedeninin tam belli olmamasıdır. Ki bu da önemli bir durumdur. Araştırmacılar PSA değeri düşük hastalarda biyopsi yapılma nedeninin hepsinde bilinmediğini ancak bir nedenin de parmakla rektal incelemede pozitif bulgu olabileceğini belirtmişlerdir. O zaman parmakla rektal incelemede pozitif bulgu olması bu hastaların hepsinin çalışmanın başlığında belirtildiği gibi T1c olmadığı anlamına gelmektedir. Bir tarafta T2 hastaların da olduğu bir grup, diğer tarafta sadece T1c hastaların olması ve bu sonuçların karşılaştırılmasını bilimsel açıdan zorlaştırmaktadır. Bu durum da üzerinde düşünülmesi gereken bir konudur.

Ancak yine de bu çalışma bize önemli sonuçlar vermektedir. Bunlardan en önemlisi de bu değer altında tanı konulan prostat kanserlerinde organa sınırlı olma, yüksek dereceli tümör varlığı, önemsiz kanser ve tedavi sonrası kür olasılığı açısından PSA değeri 2.5-4 ng/ml arasındaki hastalardan farklı bulunmamasıdır. Bu nedenle biyopsi için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'den daha fazla düşürülmesinin hastaya fayda sağlamayacağını düşünebiliriz. Bu değer altındaki hastaların sadece yakın takibi, hastaları gereksiz anksiyeteden ve biyopsinin getireceği morbiditeden kurtaracaktır. Ancak hastanın genç olması, ailede kanser varlığı ve parmakla rektal incelemede şüpheli bulguların varlığı bu durumlar dışında düşünülebilir.

Kaynaklar

1. American Urological Association (AUA). Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology*, 2000;14:267–86.
2. M. Otori, T.M. Wheeler, J.K. Dunn, T.A. Stamey and P.T. Scardino, The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests, *J Urol* 152 (1994), pp. 1714–1720.
3. J.I. Epstein, D.W. Chan and L.J. Sokoll et al., Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings, *J Urol* 160 (1998), pp. 2407–2411.
4. J. Hugosson, G. Aus, H. Lilja, P. Lodding and C.G. Pihl, Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma, *Cancer* 100 (2004), pp. 1397–1405.
5. S. Loeb, C.M. Gonzalez and K.A. Roehl et al., Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening, *J Urol* 175 (2006), pp. 902–906.
6. T. Graif, S. Loeb and K.A. Roehl et al., Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer, *J Urol* 178 (2007), pp. 88–92.
7. T.L. Jang, M. Han, K.A. Roehl, S.A. Hawkins and W.J. Catalona, More favorable tumor features and progression-free survival rates in a longitudinal prostate cancer screening study: PSA era and threshold-specific effects, *Urology* 67 (2006), pp. 343–348.
8. A.E. Pelzer, J. Bektic and T. Akkad et al., Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer in a screening population with serum PSA 2 to 10 ng/ml, *J Urol* 178 (2007), pp. 93–97.
9. F. Schröder, I. van der Crujisen-Koeter, H. de Koning, A. Vis, R. Hoedemaeker and R. Kranse, Prostate cancer detection at low prostate specific antigen, *J Urol* 163 (2000), pp. 806–812.
10. M. Aleman, P.I. Karakiewicz and P. Kupelian et al., Age and PSA predict likelihood of organ-confined disease in men presenting with PSA less than 10 ng/ml: implications for screening, *Urology* 62 (2003), pp. 70–74.
11. W.J. Catalona, D.S. Smith and D.K. Ornstein, Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements, *JAMA* 277 (1997), pp. 1452–1455.
12. R.A. Smith, V. Cokkinides and H.J. Eyre, American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006, *CA Cancer J Clin* 56 (2006), pp. 11–50.
13. I.M. Thompson, D.P. Ankerst and C. Chi et al., Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower, *JAMA* 294 (2005), pp. 66–70.
14. I.M. Thompson, D.K. Pauler and P.J. Goodman et al., Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 g per milliliter, *N Engl J Med* 350 (2004), pp. 2239–2246.
15. G. Draisma, R. Boer and S.J. Otto et al., Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, *J Natl Cancer Inst* 95 (2003), pp. 868–878.