

Finasterid'in prostat spesifik antijen üzerine olan etkisi tekrarlayan prostat biyopsilerini azaltmak için kullanılabilir mi?

Dr. Sadık Görür¹, Dr. Murat Bozlu²

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı¹, Hatay

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı², Mersin

Can effect of finasteride on prostate-specific antigen be used to decrease repeat prostate biopsy?

Liann Nicole Handel, Saurabh Agarwal, Stephen F. Schiff, Patrick J. Kelty, and Steven I. Cohen

Department of Urology, Brown University/Roger Williams Medical Center, Providence, Rhode Island, USA

Urology 2006; Dec 68: 1220–1223.

ABSTRACT

Many patients have had persistently elevated PSA levels and have undergoing multiple negative prostate biopsies. No consensus has been reached on the treatment of patients who continue to have elevated PSA levels despite negative biopsy findings. In the current study, the authors examined the correlation among finasteride treatment, PSA and PSAD to determine patients who could be excluded from repeat prostate biopsy. They found that patients without prostate cancer have a greater decrease in PSAD when taking finasteride for 6 months than those with prostate cancer.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, ilk biyopsilerinde kanser saptanmayıp kontrol PSA değerleri yüksek gelen hastalarda finasterid tedavisi verilmiştir. Finasterid tedavisi sonrası yapılan ikinci biyopsi sonucuyla, elde edilen PSA ve PSAD değerleri arasındaki ilişkiye bakılarak; bu tedavinin tekrarlayan biyopsileri azaltıp azaltmayacağı değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya, PSA değeri yüksek olan (>4.0 ng/ml) ve daha önce bir kez 12 kor prostat biyopsisi yapılmış 25 hasta alınmıştır. Hastaların ilk biyopsilerinde kanser, prostatik intraepitelyal neoplazi, atipik küçük asiner proliferasyon veya prostatit bulgusu bulunmamaktadır. Hastaların hepsinin başlangıç PSA ve PSAD değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalara altı ay boyunca finasterid 5 mg/gün verilmiştir. Bu sürenin sonunda tekrar PSA ve PSAD değerlerine bakılarak, bütün hastalara tekrar 12 kor prostat biyopsisi yapılmıştır. İkinci biyopsisi kanser gelen ve gelmeyen olguların finasterid tedavisine bağlı PSA ve PSAD değişimleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların 23'ü çalışmayı bitirmiş ve yapılan tüm istatistikler bu hastalar üzerinden değerlendirilmiştir. Tekrar biyopsilerde 6 (%26) hastada prostat kanseri tanısı konulmuştur.

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda PSA'nın ortanca değeri sırasıyla 8.3 ng/ml ve 4.6 ng/ml olarak bulunmuştur (tablo 1). Tüm hastalar ele alındığında 6 aylık finasterid tedavisi sonrası PSA değeri

%45'lik bir azalma göstermiştir. PSAD'de ise %50'lik bir azalma gözlenmiştir ($p < 0.001$; tablo 1).

Prostat kanseri saptananlarda, tedavi sonrasında PSA'nın ortanca değeri %40 azalırken; kanser saptanmayanlarda bu oran %46'dır (tablo 2). Prostat kanseri saptananlarda finasterid sonrasında PSAD değeri %5 azalmıştır ($p = 0.1077$). Prostat kanseri saptanan olguların biyopsilerindeki Gleason skoru 7'dir. Kanserli hastaların 1'inde PSAD %50'den fazla düşmüştür. Kanser saptanmayan olgularda tedavile PSAD değeri %44 azalmıştır ($p = 0.0004$; Tablo 2).

Sonuçlar: Altı aylık finasterid tedavisi sonrasında; ikinci biyopsilerinde prostat kanseri saptanmayanların PSAD azalma oranı prostat kanseri olanlardan daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %44 ve %5). Yüksek PSA'lı olgularda finasterid tedavisiyle saptanan PSAD'deki bu değişim, serbest ve toplam PSA'nın tekrarlayan biyopsi kararı verilmesindeki kullanımı gibi değerli olabilir. Bu çalışma, küçük bir hasta grubunu içeren pilot bir çalışmadır. Daha geniş hasta serilerini içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

YORUM

Prostat kanseri erkeklerde saptanan en sık kanserlerden biridir. Otopsi verilerinde 50 yaşındaki bir erkekte yaşam boyunca prostat kanseri gelişme riski %42 ve klinik olarak bunun saptanma oranı %17.8'dir (1). Histopatolojik tanı için standart uygulama prostat biyopsileri olup; sıklıkla parmakla rektal muayene ve PSA değerlerine göre biyopsi planlanmaktadır (2). Özellikle PSA'nın güncel olarak kullanıma girmesiyle birlikte prostat kanseri insidansı ve lokalize hastalığın yakalanma oranı artmıştır (3). Prostat biyopsilerinde örneklenen kor sayısı ve tekniğe bağlı olarak yaklaşık %30 kanser saptanırken; %20-25 yanlış negatif sonuç alınmaktadır (4).

İlk biyopsisinde kanser saptanmayan ve izlemlerinde PSA yüksekliği devam eden olgulara sıklıkla tekrar biyopsiler yapılmaktadır. Tekrarlayan biyopsilerde kanser saptanmaması hem hekim hem de hasta için zor bir durumdur. Çünkü prostat biyopsilerinin yaklaşık %70'inde kanser bulgusu olmadığı düşünüldüğünde; gündeme gelen konu, olası gereksiz yapılan biyopsilerden nasıl kaçınılacağıdır.

Tablo 1. Çalışma grubunun (n=23) finasterid ile tedavi öncesi ve sonrası yaş, PSA ve PSAD değerleri

	Ortalama	Standart sapma	Ortanca
Yaş (yıl)	67.20	6.60	67.00
Tedavi öncesi			
PSA (ng/ml)	9.34	5.69	8.30
Prostat hacmi (cm ³)	47.90	19.56	51.80
PSAD	0.20	0.11	0.18
Tedavi sonrası			
PSA (ng/ml)	5.09	3.01	4.60
Prostat hacmi (cm ³)	49.58	26.42	42.65
PSAD	0.12	0.10	0.09

Tablo 2. Finasterid ile tedavi öncesi ve sonrası kanser olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Kanser	n	yaş	Pre PSA	Post PSA	Pre Hacim	Post Hacim	Pre PSAD	Post PSAD
Var	6	74.5	9.6	5.8	29.20	25.85	0.300	0.285
Yok	16	64	7.6	4.1	53.55	52.35	0.142	0.080

Sunulan bu çalışmada; ilk kez 12 kor biyopsi yapılan ve kanser saptanmayan olgular çalışmaya dahil edilerek, 6 aylık finasterid tedavisi sonrasında tekrar 12 kor biyopsi uygulanmıştır. Metodolojik olarak dikkati çeken nokta, hastalara yapılan tekrar biyopsilerde alınan kor sayısının ilk biyopsilerdekiyle aynı olduğudur. Halbuki bilgilerimize göre, tekrar biyopsilerde yanlış negatif oranlarını azaltmak için sıklıkla uygulanan yöntem alınan kor sayısının artırılmasıdır (4).

Yapılan çalışmalar, finasteridin BPH' lı olgularda prostat hacmini %25-30 ve PSA seviyesini %50 azalttığı gösterilmiştir (5). Bu yüzden finasterid tedavisi alan hastalardaki gerçek PSA seviyesi hesaplanırken, tespit edilen PSA düzeyinin 2 ile çarpılması tavsiye edilmektedir. Finasteridin BPH' li ve prostat kanserli hastalarda PSA üzerine etkisi değerlendirildiğinde; 48 aylık tedavi sonucunda prostat kanserli olgularda %42, BPH' li olgularda %57 azalma gözlenmektedir (6).

Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında, ilk biyopsisinde kanser olmayan fakat PSA takiplerinde yükseklik saptanan hastalara 12 ay finasterid verilmiştir (7). Finasterid tedavisi sonrası PSA seviyesi %33'den daha az düşen olguların %56'sında prostat kanseri tespit edilmiştir. Buna karşılık, PSA seviyesi %33-50 arasında azalan olguların %32'sinde prostat kanseri saptanmıştır. PSA değeri %50' den fazla düşen hastaların hiçbirinde kanser gözlenmemiştir.

Sunulan çalışmada ilk biyopsilerinde kanser saptanmayan olgulara 6 aylık finasterid tedavisi verilmiş ve tedavi sonrasında tekrar biyopsi yapılmıştır. Tekrar biyopsisinde kanser saptanmayan olguların PSAD değişimi,

kanserli olgulardan fazla bulunmuştur. Prostat kanseri olgularındaki PSAD'de görülen istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma önemli olmasa da çalışma popülasyonunun küçük olmasından dolayı kesin bir hükme varma açısından yetersizdir. Bununla birlikte, biyopsi sonucu negatif gelen ve PSA seviyesi yüksek seyreden olgularda kanser olan ve olmayan grupları ayırmak için finasterid tedavisi sonrası PSAD'deki değişimleri kullanmanın yalnız PSA'daki değişimleri kullanmaya göre daha anlamlı olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Bir başka deyişle, bu çalışmanın verdiği mesaj-her ne kadar hasta sayısı kısıtlı olsa da- PSA değeri yüksek olgularda tekrar biyopsi kararı vermeden önce finasterid tedavisi verilmesi ve buna bağlı PSAD değişim oranlarının değerlendirilmesidir. Çalışmanın bulgularına göre, PSAD değişim oranı yüksek olmayanlarda yapılacak tekrar biyopsilerin yanlış negatif olasılığı azalacaktır. Yazarların da bahsettiği gibi, istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçları elde etmek için prostat kanseri saptanan en az 25 olguluk bir seriye ihtiyaç vardır. Eğer prostat kanseri saptama oranını %25 kabul edersek, bu 100 olguluk bir serinin çalışılması anlamına gelmektedir.

Günümüzde, 5 alfa redüktaz enzim inhibitörlerini kullanan BPH' li hastalarda PSA'nın nasıl takip edilmesi gerektiği ve hangi PSA değerinde biyopsi yapılması gerektiğiyle ilgili yeni görüşler ortaya çıkmaktadır. Marks ve arkadaşlarının derlemesinde, PSA'nın nadir değerinden 0.3 ng/ml ya da üzerinde artış gözlenmesinin kanser için daha uyarıcı olduğu bildirilmektedir (8). Bu durumda, PSA'nın nadir değerinden 0.3 ng/ml artışının

duyarlılığı %71 ve özgüllüğü de %60 olarak bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 106-130.
2. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol.* 2003; 169: 12-17.
3. Lieberman R. Evidence-based medical perspectives: the evolving role of PSA for early detection, monitoring of treatment response, and as a surrogate end point of efficacy for interventions in men with different clinical risk states for the prevention and progression of prostate cancer. *Am J Ther.* 2004; 11: 501-506.
4. Chappell B, McLoughlin J. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer: part I. *BJU Int.* 2005; 95: 1135-1140.
5. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh PC, et al. for the PROSCAR Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS) Group: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1998; 338: 557-563.
6. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of randomized, double-blind, placebo controlled trial. *PLESS Study Group. Proscar Long Term Efficacy and Safety Study. Urology.* 1998; 52: 195-200.
7. Kaplan SA, Ghafar MA, Volpe MA, et al. PSA response to finasteride challenge in men with serum PSA greater than 4 ng/mL and previous negative prostate biopsy: preliminary study. *Urology.* 2002; 60: 464-468.
8. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, et al. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol.* 2006; 176: 868-874.