

Prostat spesifik antijen ve tarama çalışmaları

Tarama konusundaki ikilemler

Dr. Ahmet Erözenci

I. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kanser kelimesinin tabu olmaktan çıkması, ünlü kişilerin prostat kanseri olduğunun duyulması, PSA gibi basit bir testin geliştirilmesi ve TRUS'un yaygınlaşması toplumda ve doktorlarda prostat kanserine yönelik duyarlılığın artmasına neden olmuştur. Buna koşut olarak prostat kanserinin erkeklerde en sık görülen ve ikinci sıklıkta ölüme neden olan bir hastalık olduğunun bilinmesi, öte yandan organa sınırlı evrede yakalandığında küratif tedavinin yapılabilmesi, beraberinde kansere "henüz kesin tedavi edilebilir" aşamadayken tanı koyma çalışmalarına ivme kazandırmıştır.

Herhangi bir kanserde tarama çalışmalarının geçerli olabilmesi için bazı koşullar gerekir:

1. Hastalık ciddi bir sağlık sorunu oluşturmalı,
2. Erken evre hastalıkta mortalite ve morbiditeyi azaltacak tedavi yöntemleri olmalı,
3. Tarama çalışmalarında kullanılacak testler tekrarlanabilir ve güvenilir olmalı,
4. Tarama çalışmalarında kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllükleri yüksek olmalı.

Ekonomik açıdan bakıldığında, meme kanserinde tarama çalışmalarında kullanılan mammografi ile karşılaştırıldığında, PSA'nın daha ucuz olduğu kesindir, ayrıca PSA'nın artı öngörülmesi değeri, mammografiden daha yüksektir.

Prostat kanserinin ciddi bir sağlık sorunun oluşturup oluşturmadığı konusu ise, biyolojik seyri tedavi edilmedikleri takdirde ilerleyen ve ölüme neden olan diğer kanserlerden farklı olması nedeniyle ikilemlerle doludur. Prostattaki latent kanserler nadiren ölüme yol açarlar, bunlara çoğunlukla otopsi serilerinde rastlanır. Klinik kanserler ise semptom verirler, morbiditeleri vardır ve doğru tedavi edilmediklerinde ölüme neden olabilirler. 50 yaşını geçen erkeklerin otopsi serilerinde %50, 80 yaşını geçenlerde ise %70 oranında latent kansere rastlanması, prostat kanserinin biyolojik davranışının öngörülememesine yol açmıştır (1,2). Klinik kanserlerin çoğunluğunun orta derecede diferansiye olması, agresivitelevlerinin kesin olarak belirlenememesine neden olur.

Tarama konusunda yaşanan ikilemlerden biri de, bu şekilde latent kanserleri tanı konduğu ve bunun sonucu olarak gereksiz yere maliyeti ve morbiditesi yüksek tedaviler yapıldığı tartışmasından kaynaklanmaktadır. Bu görüşü savunanlar mortalite oranı düşük olan bu kanserde tarama çalışmaları ile klinik açıdan önemsiz kanserlere tanı konduğunu ileri sürmektedirler ki, bu görüş izlem politikası ile takip edilen hastalarda kansere özgü ölüm oranının düşük olduğunu vurgulayan değişik çalışmalarla da desteklenmiştir (4-6). Bu çalışmalar içinde yayımlandığı zaman en ilgi çeken Fleming'in çalışması olmuştur. 60-75 yaş arasında iyi, orta ve kötü diferansiye kanseri olan olgularda değişik tedavi yaklaşımlarının prostat kanserinden ölme riskinde veya morbiditede azalmayı sağlayıp sağlama-

dığının irdelendiği çalışmanın sonucunda iyi diferansiye kanserlerde yapılan herhangi bir tedavinin hastanın kaliteli yaşam süresine artı bir süre kazandırmadığı, orta ve kötü diferansiye tümörü olanlarda, izlem politikası ile karşılaştırıldığında, radikal prostatektomi veya radyoterapi sadece 60-65 yaş arasındaki hastalara, kaliteli yaşam süresi olarak en fazla bir yıl süreli fayda sağladığı, 70 yaşın üzerindeki hastalarda ise cerrahi ve ışın tedavisinin artılarından çok ek sileri olduğu sonucuna varılmış ve izlem politikasının organa sınırlı prostat kanseri olan hastalarda etkin bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıktığı vurgulanmıştır.

Salt bu çalışmaların sonuçları kabul edilirse, erken evrede tanı konulan hastaların yapılacak tedaviden anlamlı bir fayda görmedikleri gerekçesiyle prostat kanserinde tarama çalışmalarının yapılmaması gerektiği sonucuna varılabilir. Ancak aynen birinci VACURG çalışmasının yanlış yorumlanarak erken veya geç tedavi sorusuna yanıt verdiğinin kabul edilmesi olayında olduğu gibi, Fleming'in çalışmasında da yöntem hataları mevcuttur (7). Her şeyden önce, yazarlar radikal prostatektomi ve radyoterapinin aynı etkinlikte olduğunu varsaymış; evre A olarak değerlendirdikleri hastaların bir bölümünü kemik sintigrafisinin yapılmadığı 1960 ve 70'li yıllardaki çalışmalardan almışlar ve on yıllık metastaz gelişim hızının Markov modeline göre grade I, II ve III tümörler için sırasıyla ortalama %2.7, %13 ve %42 olacağını hesaplamışlardır. Ancak lenf nod tutulumu olmayan ve radyoterapi gören hastaların aynı süre ve gradeler için metastaz gelişim hızı sırasıyla %30, %50 ve %70'dir. Değerlendirmelerinde tartışılması gereken başka bir yön de, kanserden ölüm, hastalığın olası sonuçları arasında en az önemli öge olarak ele alınırken, empotans ve enkontinansın çok daha önemli parametreler olarak ele alınmasıdır. Son olarak, uzun dönemde transüretal rezeksiyon gereksiniminin ortaya çıkması tedavi gören hastalarda komplikasyon olarak değerlendirilirken, izleme alınan hastalarda aynı şekilde ele alınmamıştır. Dolayısıyla, prostat kanserinin hayatı tehdit eden bir hastalık olmadığı varsayımı –ve belirtilen yayınlara dayanılarak tarama çalışmalarının yapılmaması gerektiği görüşü geçerli değildir. Bu alanda yapılan ilk çalışmalardan biri olan Catalona'nın araştırmasına bakıldığında, tarama sonucunda tanı konan 315 kanserden %32'sinin pB2 evresinde olduğu, %29.2'sinin ise prostat dışına yayılım yapmış olduğu; öte yanda tanı konan hastaların %70.2'sinin radikal prostatektomi adayı oldukları gösterilmiştir (8). Yani tarama ile, kansere daha erken, kür sağlanabilecek evrede tanı konabilmektedir. Tarama çalışmaları ile tanı konan kanserlerin klinik açıdan önemli olduklarını gösteren diğer bir bulgu da, rektal muayene bulgusu normal olup PSA yüksekliği sonucunda yapılan biyopsiyle bir korun yarısından az sahada iyi diferansiye tümörü olan hastalarda, radikal prostatektomi sonrasında tüm prostat incelendiğinde %90 oranında yüksek evre ve grade'de tümöre rastlanmasıdır(9).

Sonuç olarak prostat spesifik antijen ile tanı konan kanserlerin büyük bir bölümü klinik açıdan önemli kanserlerdir ve bu şekilde, amaca uygun olarak, lokalize, dolayısıyla küratif tedavi yapılabilecek olgulara tanı konabilmektedir. Ekonomik açıdan bakıldığında, prostat spesifik antijen, tarama çalışmalarında kullanılan diğer testlere göre daha ucuzdur.

TARAMA ÇALIŞMALARINDAN ALINAN SONUÇLAR

Tarama, kelime anlamı olarak hedef kitlenin olası hastalığa daha semptom vermeden tanı koymak demektir ve prostat kanserinde tarama çalışmalarının yapılması ardındaki mantık, erken yakalandığı takdirde küratif ameliyat yapılabilmesindedir. Radikal prostatektomi ameliyatının yaygınlaşmasıyla birlikte hastalığın erken evrede yakalandığı takdirde tedavi edilebilir olduğunun ve/veya sağkalım süresinin uzatılabildiğinin belirlenmesi üzerine tarama çalışmaları başlamıştır. PSA öncesi dönemde bu çalışmalar doğal olarak rektal muayene ile yapılmaktaydı.

Rektal muayene ile yapılan tarama çalışmalarının en önemlilerinden biri Chodak ve arkadaşlarının 45-80 yaş arası 2131 erkek üzerinde yaptıkları çalışmadır (10). Toplam 4160 muayenenin yapıldığı bu çalışmada transrektal aspirasyon biyopsisi yapılan 144 (tüm grubun %0.06'sı) hastanın 36'sında (%26) prostat kanseri saptanmıştır. Bu sayı incelemeye alınan gruba ve yapılan rektal muayene adedine oranlandığında sonuçlar sırasıyla %0.016 ve %0.0086'dır; yani PRL ile yapılan bir tarama çalışmasında biyopsi oranı açısından bakıldığında hastaların dörtte birine tanı konarken, çalışmaya alınan tüm nüfus ve muayene adedi ele alındığında, yakalanan kanser oranı ile ortaya konan emek arasında korelasyon olmadığı ortaya çıkmaktadır. 5 yıl süren bu çalışmada olguların %1.5'una ilk muayenede tanı konmuştur, takip döneminde tanı konma oranı %0 ile %0.4 arasında değişmektedir.

Evreleme çalışmaları sonucunda hastaların %2'si A, %68'i B evresinde olarak değerlendirilmiş ancak patolojik evreleme sonucunda ancak %50'sinin B evresinde olduğu ortaya çıkmıştır; yani PRL ile olguların yarısında kanser organ dışına yayılmışken tanı konabilmektedir. Yazarlar sonuçta, PRL ile organa sınırlı kanser yakalama oranının is-

tenileninin altında olduğunu, bu yöntemin tarama çalışması için yetersiz olduğunu ancak doktorların prostattaki yapı değişikliklerine karşı uyanık oldukları takdirde daha erken evrede biyopsi isteneceğini (ve dolayısıyla erken tanı konma olasılığının artacağını) belirtmişlerdir.

Cooner ve arkadaşları ise prostat kanserinin tanısında ultrasonografi, PRL ve PSA'nın yerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, rektal muayenenin şüpheli veya PSA>4.0 ng/ml olması nedeniyle biyopsi yapıldığında tanı konma oranının sırasıyla %35 ve %35.9 olduğunu bulmuşlardır (11). Ancak hemen belirtmek gerekir ki bu çalışma bir tarama çalışması olmaktan ziyade, miksiyonel yakınmaları nedeniyle üroloji kliniğine başvuran hastalara arasında yapılmıştır ki, bu da PSA'nın PRL'ye üstün olmasını açıklayabilir. Çalışmanın daha sonra yapılan çalışma ve biyopsi endikasyonlarına yol gösterici başka bir bulgusu da PRL'de şüpheli nodül bulunmayan ve normal veya PSA<4 ng/ml olan hastalarda sırasıyla %4.8 ve %4.3 oranında kanser saptanmasıdır. Salt 0-4.0, 4.1-9.9 ve >10 ng/ml arasındaki PSA değerlerinde kanser tanı oranı ise sırasıyla %4, %20 ve %58'dir.

Catalona ve arkadaşları 50 yaş üzerindeki 1653 erkekte yaptıkları ilk tarama çalışmasında 137 kişide (%8.3) PSA'nın 4.0 ng/ml üzerinde olduğu bulmuşlardır (12). Bu çalışmada iki nokta belirgin olarak ortaya çıkmaktadır: öncelikle, hiçbir yakınması olmayan kişilerin çoğunda PSA gri alan olarak tanımlanan bölgededir. İkinci olarak PSA >10 ng/ml olduğunda kanser saptanma oranı artmaktadır. Benzer bir dizaynda yapılmış olan Brawer'ın çalışmasında ise tarama çalışmasına katılmayan kabul eden kişilerden serum PSA düzeyleri 4.0 ng/ml ve üzerinde olanlara rektal muayene ve TRUS yapılmıştır (13). 1249 erkeğin katıldığı bu çalışmada 187 denekte (%15) PSA>4 ng/ml bulunmuş ve bunların 105'ine biyopsi yapılmıştır. Her iki çalışmada PSA sonuçlarına göre yakalanan kanser oranları tablo 1'de karşılaştırmalı olarak görülmektedir.

Her iki çalışmaya bakıldığında çıkan ilk sonuçlar, tarama yapılan kişilerde serum PSA değeri gri alanda olanlar ve bunlarda saptanan kanser oranları arasındaki benzerlik ve ikinci olarak da PSA>10 ng/ml olduğunda kanser oranının artmasıdır. Ancak dikkati çeken bir başka nokta, belirtilen son grup hastada saptanan kanser oranları arasındaki farklılıktır (%66.7 ve %50). Bunun

nedenlerinden biri çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımı olabilir. Brawer'ın çalışmasında hastaların %17.8'i 50-59 yaş grubunda iken, Catalona'nın çalışmasında bu oran %31.8'dir. 80 yaşın üzerindeki hasta sayısı da Brawer'ın çalışmasında daha fazladır (%5 vs %1.4). Bunun yanı sıra Catalona çalışmasında PSA>4.0 ng/ml olan hastalarda ikinci PSA ölçümünde de yükseklik olduğu takdirde ileri değerlendirmeye alırken, diğer çalışmada tek PSA yüksekliği ileri tetkik için yeterli görülümüştür. 1990'ı yılların başında yapılan bu çalışmalarda her iki yazar da yaşlı kişileri çalışmalarına dahil etmelerinin nedenlerini, PSA'nın yaşa göre farklılığını belirlemek ve sağlık konusunda toplumun tüm kesimine hizmet sunmak olarak açıklamışlardır.

Brawer'ın çalışmasında, PSA>10 ng/ml olan hastaların hiçbirinde patolojik olarak organa sınırlı kanser saptanmamış olması, yayınlanmış olan diğer serilere zıtlık göstermektedir (14,15). Bu bulgu için açıklama getirmek çok güçtür, çünkü 10'un üzerindeki PSA değerlerinde saptanan tüm kanserlerin B evresinden ileri bir evrede olacağı varsayımı doğru kabul edildiği takdirde, tarama çalışmalarındaki ileri tetkiklerin sadece serum PSA değeri 4-9.9 ng/ml olan kişiler üzerinde odaklanması gerekir.

Görüldüğü gibi yüksek PSA (>4.0ng/ml) nedeniyle yapılan biyopsilerde serum PSA düzeyi arttıkça tanı konulan kanser oranı da doğal olarak artmaktadır, ancak düşük değerlerde de gleason skoru ve tümör volümü yüksek kanser saptanması, beraberinde rektal muayene veya serum PSA seviyesi normal olduğu için TRUS yapılmayan hastalarda tanı konulamayan kanser sorusunu gündeme getirmiştir. Tüm olguları tanı konmak isteniyorsa, o zaman belirtilen iki muayene yönteminin sonucuna bağlı olmaksızın herkese biyopsi yapmak gerekir. Böyle bir yaklaşımın maliyetinin çok yüksek olacağı kesindir, ayrıca TRUS'la da saptanamayan kanserler olduğu bilinmektedir ancak değişik PSA değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün saptanması, tarama çalışmasına alınan tüm hastaların biyopsi sonuçlarının bilinmesiyle mümkün olabilir.

Labrie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın diğer tarama çalışmalarından farkı, randomize olarak belirledikleri 1002 erkeğin hepsine PRL, serum PSA düzeyi tayini ve bu iki tetkik sonuçlarına bakılmaksızın TRUS yapmış olmalarıdır (16). Grubun tümünde 57 kanser olgusu saptanmıştır. Hastalar PSA değerleri yarım nanogramlık aralarla bölündüğünde, şayet PSA üst sınırı 20 ng/ml olarak alınırsa 15/17 (%88.2) olguya tanı konabilmektedir. Öte yandan üst sınır 2 ng/ml olarak kabul edildiğinde ise oran %0.87'e düşmektedir, yani hastaların %99.1'ine tanı konamamaktadır. Üst sınır 3ng/ml olarak kabul edildiğinde ise tanı konamama oranı %19.3'e düşmektedir. Çalış-

Tablo 1. PSA yüksekliğine göre kanser saptanma oranları (12,13).

	N		Biyopsi yapılan		Kanser saptanan	
	Catalona	Brawer	Catalona	Brawer	Catalona	Brawer
PSA 4.0-9.9 ng/ml	107	149	85	87	19 (%22.4)	23(%26.5)
PSA > 10 ng/ml	30	38	27	18	18 (%66.7)	9(%50)

madaki deneklerin %85'inin serum PSA değerinin 3 ng/ml altında olduğu düşünülürse, bu kabul edilebilir bir orandır çünkü düşük PSA seviyesinde kanseri olanlarda senelik takip yapıldığında zaten bir sonraki ölçümde biyopsi endikasyonunu gerektirecek bir PSA seviyesi belirlenme olasılığı yüksektir.

Labrie'nin çalışması, sonuçta kesin bir vurgulama olmasa da, PSA üst sınırının 3ng/ml olarak kabul edilmesinin gerekliliğini ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu değerde duyarlılık %80.7, özgüllük %84.6'dır artı öngörülme değeri %24.1, eksi öngörülme değeri ise %98.6'dır. Her ne kadar bunlar kabul edilebilir değerler olarak görünse de, 0-4, 4.1-9.9 ve >10ng/ml serum PSA seviyesi olanlarda olgulardaki kanser oranları sırasıyla %0.02, %15 ve %51 olarak ortaya çıkmaktadır. Bu rakamların ilginçliği, gri alan ve >10ng/ml PSA değeri olan hastalarda, Cooner'ın serisindeki oranlarla benzerlik göstermesidir. Ancak, yukarıda da belirtildiği gibi, Cooner'ın çalışmasındaki hastalar tarama sonucunda değil, herhangi bir yakınmayla üroloji kliniğine başvuran olgulardır. Veriler daha derin incelendiğinde, PSA<4.0 ng/ml grubunda Cooner daha fazla kanser tanısı koymuştur. Bu farklılık, belirtilen seride biyopsi yapılırken, PRI bulgusunun bilinmesi, dolayısıyla TRUS'u yapan kişinin yönlendirilmesinden kaynaklanabilir. Labrie'nin çalışmasında ise TRUS ve biyopsiler, tüm olgulara, PSA ve PRI sonucunu bilmeyen kişiler tarafından yapılmıştır.

Bu çalışmayla ilgili olarak söylenmesi gereken son söz, Labrie'nin PSA'yı tarama öncesi (pre-screening) test olarak yorumlamasıdır. Bir açıdan bakıldığında haklıdır da; tanı biyopsi ile konmaktadır, PSA ise üroloji sadece biyopsi yapılması için yönlendirmektedir. Değişik bir deyişle, serum PSA düzeyini bilmek, rektal muayene yapılmadığı durumlarda, hekime sadece hastanın kanser olma olasılığı hakkında fikir vermektedir. Günümüzde PSA>10ng/ml olan hastalardan PRI sonucuna bakılmaksızın biyopsi istendiği düşünülürse, gri alanda PSA değeri olan hastalarda tarama, yani kanserin varlığının kanıtlanması gerçekten de TRUS rehberliğinde yapılan biyopsi ile olmaktadır.

Hiç şüphesiz ki tarama çalışmalarına damga vuran araştırmalardan biri Catalona ve arkadaşlarının elli yaş üzerindeki 6330 erkeği kapsayan çalışmalarıdır (17). Gönüllerin hepsinden PSA tetkiki için kan alınmış ve PSA>4 ng/ml olduğu ve/veya PRI'de şüpheli nodül saptandığı takdirde dört kadran (2 apex, 2 taban) biyopsi yapılmıştır. Sonuçlara genel olarak bakıldığında deneklerin yaklaşık %15'inde PSA yüksekliği, %15'inde PRI incelemede şüpheli nodül, %26'sında ise tetkiklerin bir veya her ikisinde normalden sapma bulunmuş ve toplam 1167 (%18) olguya biyopsi yapılmıştır (686 PSA yüksek-

Tablo 2. PSA, PRI ve TRUS'un karşılaştırmalı artı öngörülme değerleri (A.Ö.D: artı öngörülme değeri)

	PSA<4	PRI (+)	PSA>4 PRI(-)	PSA<=4 PRI(+)	PSA>4 PRI(+)	PSA>4 PRI(+) TRUS(+)
A.Ö.D.	%31.5	%21.4	%24.4	%10	%48.5	%54.7

liği, 683 şüpheli PRI bulgusu nedeniyle). Biyopsi yapılan hasta adedi olarak bakıldığında yukarıda belirtilen ve salt PRI taraması ile biyopsi endikasyonu konulan çalışmayla ileri derecede farklılık vardır. Bu farklılık muayeneyi yapan doktordan kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmanın üzerinde durulması gereken bir çok sonucu vardır. İlk bulgulardan biri yaş ilerledikçe gerek PSA>4ng/ml olma gerekse PRI'de şüpheli nodül saptanma insidansı artmaktadır; 50 yaş itibarıyla 50-59, 60-69, 70-79 ve 80 üzeri dekadlar değerlendirildiğinde bu oranlar sırasıyla %15, %28, %40 ve %43'dür. Aynı dönemler için pozitif biyopsi oranı sırasıyla %19, %22, %27 ve %32'dir. Biyopsi yapılan hastaların 264'ünde kanser saptanmıştır (biyopsi yapılan hastaların %22.6'sı, taramaya alanına grubun %0.04'ü). İlginç olan, Chodak'ın çalışmasıyla bu çalışma arasında PRI ile biyopsi endikasyonu konan hasta oranlarında farklılık olmasına karşın, kanser saptanma oranlarında farklılık olmamasıdır. Bu benzerlik biyopsi ile açıklanabilir. Catalona'nın çalışmasında TRUS'da görülen hipoeoik alanlardan yapılan biyopsi sonuçları genel sonuçlara dahil edilmemiştir, bunun yanı sıra biyopsiler sadece dört alandan alınmıştır. Günümüzde yapılan sekstant biyopsi kullanılsaydı tanı konan olgu adedi daha yüksek olabilirdi.

PSA ile, PRI'ye kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla kanser tanısı konmuştur (%82 vs %55, p<0.001). 264 kanserin 118'inde tanı PRI normalken PSA yüksekliğiyle, 48'inde ise PSA normalken, PRI'de şüpheli nodül saptanması ile konmuştur ki, bu iki yöntem birlikte kullanıldığında 118 daha fazla kansere tanı konduğuna, salt PRI ile yakalanan kanserlere göre %81, salt PSA ile tanı konanlara göre de %22 artışa denk gelmektedir. Buna karşın sadece TRUS bulgusuna göre biyopsi yapılsaydı, kanserlerin %39'una tanı konulamayacaktı; yani PRI veya PSA anomalisi nedeniyle biyopsi istenilen hastaların %39'unda TRUS'da hipoeoik lezyon yoktu.

Tanıda kullanılan her üç yöntemin artı öngörülme değeri bireysel olarak belirlendiğinde PSA'nın diğerlerinden üstün olduğu ortaya çıkmaktadır (tablo 2).

Tabloya bakıldığında sadece PSA yüksekliğinin artı öngörülme değerini PRI'den daha iyi olduğu görülmektedir (p<0.0001). PSA>4 ng/ml ve PRI'de şüpheli nodül saptandığı

durumlarda bu değer %48.5 olarak ortaya çıkmaktadır, TRUS'un eklenmesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmamaktadır, bu da tarama çalışmalarında sadece TRUS'un kullanılmasının anlamlı olmadığını göstermektedir.

Kanser tanısı konan 264 hastadan 261'inde klinik olarak organa sınırlı hastalık saptanmış ve bunların 162'sine radikal prostatektomi yapılmıştır. Patolojik evreleme sonucunda 114 (%71) hastada kanserinden gerçekten organa sınırlı olduğu, 29'unda cerrahi sınır pozitifliği 13'ünde vezikula seminalis invazyonu ve dördünde de lenf nodlarında tutulum saptanmıştır. Tarama çalışmasında kullanılan parametreler açısından ele alındığında PSA'nın organa sınırlı hastalığı yakalamakta PRI'den daha üstün olduğu ortaya çıkmaktadır (%75 vs %56, p<0.003). Organa sınırlı tümörlerle tanısal değerlere bakıldığında PRI'nin tek başına ellisini (%44), PSA'nın ise yine tek başına yirmi dokuzunu (%25) atlayacağı ortaya çıkmaktadır. Her iki tanı yönteminin birlikte kullanılması artı elli organa sınırlı tümör olgusuna tanı koyulmasını sağlamıştır ki, bu da sadece PRI ile tanı konanlardan %78, sadece PSA ile tanı konanlardan %34 fazladır (sırasıyla +50 ve +29 olgu). PSA'daki artış da organa sınırlı tümör saptanmasıyla orantılıdır. Serum PSA değerleri 0-4 ng/ml, 4.1-9.9 ng/ml, 10-19.9 ng/ml ve >20ng/ml olarak alındığında, her aralık için organa sınırlı kanser oranı sırasıyla %88, %78, %52 ve %27'dir. Nihayet, patolojik inceleme yapılan kanserlere bakıldığında, olgularında 148'inde tümörün orta veya kötü diferansiyel veya multifokal, yani klinik açıdan önemli olduğunu belirtmek gerekir.

Bu çalışma muhakkak ki tarama çalışmalarının yapılması gerektiğini ve PSA'nın da erken, hastalık organa sınırlı iken yakalanmasında önemli bir yeri olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, çalışmanın yapıldığı yıllarda henüz gündeme gelmemiş olan, daha sonraki yıllarda ise çoğu üroloğun asıl hedeflediği grup olan serum PSA değeri 4.1-9.9 ng/ml olan hastalara biyopsi yapıp yapılmaması sorusuna da yanıt vermektedir. Tanı konulan organa sınırlı kanserlerin oranına serum PSA düzeyi 4.1-9.9 ng/ml ve üzerinde olanlar olarak bakıldığında, oranların sırasıyla %78 ve %45 olduğu görülmektedir; öte yanda PSA değerine bağlı olmasızın sadece şüpheli PRI sonucunda biyopsi yapılanlarda aynı oran %70'dir. Bunu

bir adım daha öteye götürüp serum PSA değeri gri alanda olan ama PRL normal olan hastalar incelendiğinde, organa sınırlı hastalık oranı %85'e çıkmaktadır. Yani, salt bu çalışmanın sonuçlarına bakılarak karar vermek gerekirse, serum PSA değeri 4.1-9.9 ng/ml olan hastalara, PRL bulgusuna bakmasızın biyopsi yapmak gerekir. Bu grup hastalarda gereksiz biyopsiden kaçınmak için serbest PSA oranının kullanılmasına ve total PSA üst sınırının daha aşağı düşürülmesinin organa sınırlı hastalık tanısına olan katkısına tanı bölümünde değinilecektir.

Bu çalışmada tanı konan organa sınırlı kanser oranı %71'dir ki, bu genel ortalamanın yaklaşık iki katıdır (18). Bu farkın nedenleri arasında, genel popülasyonda saptanan oranın tarama çalışmaları yerine semptomatik olarak kliniğe baş vuran hastalara konması, biyopsilerin PSA yüksekliği endikasyonundan ziyade TRUS bulgusuna göre yapılması ve alınan biyopsi adetleri sayılabilir.

Bu çalışmanın eksik olarak belirtilebilecek yanı, PRL bulgusu ve PSA'da sapma görülmeyen hastalara etik nedenlerle biyopsi yapılmadığı için yalancı negatif oranının bilinmemesidir. Ancak düşük PSA (<3.0 ng/ml) ve rektal muayene bulgusu normal olan kişilerde prostat kanseri saptama oranının Vallencien ve arkadaşlarının çalışmasında 0/34, Colberg'in çalışmasında 8/111 ve Hammerer tarafından da 1/41 olarak belirlenmiş olması, bu grup hastada kanser insidansının çok düşük olduğunu göstermektedir (19-21).

Yapılan çalışmalarda tarama sonucunda bir kanser tanısı koymak için yaklaşık beş biyopsi gerektiği ortaya çıkmıştır; bunun nedeni serum PSA değeri normal olan kişilerde PRL bulgusunun normal olmaması nedeniyle TRUS istenmesi ve TRUS esnasında şüpheli hipoeoik lezyon görülmesi bile random biyopsilerin alınmasıdır. TRUS'un PSA veya PRL incelemeye tanı konan olgulara istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı olmadığı gerçeğinden hareketle, rektal muayenenin normal olduğu düşük PSA seviyelerinde biyopsi yapılmaması önerilmektedir. Bir örnekle belirtmek gerekirse, PSA üst sınırı 1 ng/ml olarak kabul edildiği ve bunun altındaki hastalara biyopsi yapılmadığı varsayılırsa, taramaya alınan kişilerin %35'ine biyopsi yapılmayacak ancak %2-3 oranında kansere de tanı konmayacaktır.

Serum PSA seviyesinin pozitif biyopsi belirleyen bir numaralı etmen olduğu kesindir. Ancak unutulmaması gereken, tarama çalışmalarının hemen hepsinde PSA>4ng/ml olduğunda PRL muayene bulgusuna bakılmaksızın TRUS yapılmakta ve protokole göre şüpheli lezyon olmasa bile biyopsi alınmaktadır. Buna rağmen, European Randomized Study of Screening for Prostatic Carcinoma (ERSPC) çalışmasında taramaya alı-

Tablo 3. ERSPC çalışmasının sonuçları.

	<i>N (biyopsi yapılan)</i>	<i>Bx/P.Ca</i>	<i>N (kansere saptanan)</i>
PSA>=4	361	6	60
PRL (+)	149	12	12
TRUS (+)	210	15	14
PSA>=4, PRL (+)	44	2	18
PSA>=4, TRUS (+)	42	2	18
PRL (+), TRUS (+)	105	7	15
PSA>=4,PRL(+),TRUS(+)	65	1	53

nan 4800 kişide saptanan 190 kanserin %22'sine tanı PRL ve TRUS'la konmuştur. Bu da 4 ng/ml sınır değerinde PSA, PRL ve TRUS'un artı öngörülmesi değerlerinin sırasıyla %29, %27 ve %24 olduğunu ortaya koymaktadır (22). Bu çalışmada biyopsi yapılan hasta sayısı, bir kanser yakalamak için yapılan biyopsi adedi ve tanı konan kanser sayısı tablo 3'de görülmektedir.

Tabloda görüldüğü gibi, salt PSA>4 ng/ml olan olgularda bir kanser tanısı koymak için altı biyopsi gerekmektedir, aynı rakam, sadece PRL şüpheli olan olgular için 12'dir. PSA yüksekliği, rektal muayenede veya TRUS'da şüpheli lezyonla birleştirilerek tanıya gidildiğinde bir kanser tanısı için iki biyopsi yeterli olmaktadır. Doğal olarak hedeflenen mümkün olduğu kadar az biyopsi yaparak olabildiğince çok kansere tanı koymaktır; burada da düşük PSA değerlerinde yaşanan ikilem tekrar karşımıza çıkmaktadır. Çalışmada serum PSA değerleri 2-5ng/ml arasında olan hastalara yapılan biyopsilerde kanser saptanma ve olmama oranları sırasıyla %32 ve %34'dür; 5-10ng/ml arasındakilere %38 oranında kanser tanısı konurken, %20 hastada kansere rastlanmamıştır. PSA'nın 10 ng/ml üzerindeki değerlerde ise kanser saptanma oranı çok yüksektir. Başka bir deyişle, yüksek PSA değerlerinde bir kanser saptamak için yaklaşık 2-3 biyopsi gerekmektedir; bu grup hastaların diğer bir özelliği de PRL'de de şüpheli bulgu olmasıdır, dolayısıyla salt PSA>4ng/ml olduğunda bir kanser tanısı koymak için altı biyopsi gerekir yaklaşımı, tüm PSA aralıkları için geçerli değildir.

Biyopsi yapılması gerekli kişileri belirlemek için prostat volümü ve yaş gibi faktörlerin ele alındığı çalışmalarda biyopsi oranındaki azalmanın tanı konan kanserlerdeki azalmayla koşut seyrettiği ortaya çıkmıştır (23). Kaçınılmaz bir şekilde, özgüllük arttıkça, duyarlılıkta azalma olmaktadır. Hollanda çalışmasında biyopsi kararı verilirken PSA dansitesi, yaşa özgü PSA ve serbest PSA oranı gibi parametrelere bakılmadıysa da, bunlar biyopsi yapılan denekler ve saptanan kanser oranı açısından retropektif olarak ele alındığında, total serum PSA>4ng/ml iken, serbest PSA oranı %20 olarak kabul edildiği takdirde, %35 daha az biyop-

si yapılacak, ancak %11 oranında kansere de tanı konamayacaktı. Aynı serbest PSA oranında, total PSA üst sınırı 2ng/ml olarak kabul edilse veya tanısal TRUS (yani şüpheli lezyon görülmediği takdirde biyopsi alınmaması) yapılmıyorsa, biyopsi oranlarında sırasıyla %30 ve %17 azalma olacak ve yine sırasıyla %6 ve %3 kansere tanı konamayacaktı.

Total PSA düzeyi 4-9.9 ng/ml olan hastalar açısından ele alındığında, serbest PSA oranı %20 kabul edilseydi, biyopsilerdeki %44 azalmaya kanserlerin %19'una tanı konamama eşlik edecekti. Rektal muayenede şüpheli lezyonu olanlarda aynı serbest PSA oranı kullanılarak biyopsiye karar verildiğinde de biyopsi sayısında azalma ve tanı konamama oranları benzerlik göstermektedir, ancak PRL'nin öznel bir bulgu olması nedeniyle, total PSA seviyesi ve serbest PSA oranının biyopsi endikasyonu koymada birlikte kullanılması daha nesnelidir. Ancak, PSA düzeyi 4.0-9.9ng/ml ve PRL şüpheli olan hastalarda serbest PSA sınırı %20 kabul edilerek biyopsi yapılırsa, biyopsi adedinde %38 azalma olacak, %12 kansere de tanı koyamayacaktır ki, çalışmayı yapanlar sadece total PSA düzeyine ve PRL inceleme sonucuna göre biyopsi yapıp ilk sonuçları aldıktan sonra, serbest/total PSA oranlarını hesaplayarak vardıkları bu sonuç üzerine çalışmanın ikinci bölümünde biyopsi endikasyonlarını bu verilere göre belirleme kararı almışlardır. Bu senaryoda bir kanser saptamak için 4.5 biyopsi yapmak gereklidir.

Tarama ile ilgili olarak, sonuçlarının ilginçliği açısından üzerinde durulması gereken diğer bir çalışma da, Törnblom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (24). İki bölümden oluşan çalışmada, ilk bölümde 1988 ve 1989 yıllarında 1782 erkeğe PSA, PRL ve TRUS ile tarama yapılmış, 1995 yılında ise saklanan 1748 serumda serbest PSA oranları belirlenmiş ve bunun taramadaki yeri araştırılmıştır.

Tüm grupta 367 kişiye biyopsi yapılmış ve 64 olguda kanser saptanmıştır (%3.7). Burada altı çizilmesi gereken nokta, 1988 ve 1989 yıllarında sekstant teknik tanımlanmamış olması nedeniyle biyopsilerin TRUS rehberliğinde, ince iğne aspirasyon tekniği ile prostattan sadece dört parça alınarak yapıl-

miş olmasıdır. Bu yöntemle tanı konulan kanserli olguların 55'inde (%86) ve kanser saptanmayan 1684 olgunun 399'unda (%24) PSA>3 ng/ml idi. Serum PSA düzeyi üç nanogramdan az olgularda ise dokuz kanser olgusu vardır ki bu da tüm kanserlerin %14'ünü oluşturmaktadır.

Düşük (<3ng/ml) olan olgular ele alındığında, serbest PSA oranı %18 ve üzerindeki 159 biyopsinin hiçbirinde kansere rastlanmamıştır. Aynı total PSA düzeyinde 42 biyopside serbest PSA oranı %18'in altında bulunmuş ve 9 (%21) kanser tanısı konmuştur. Total PSA 3-10ng/ml olan ve PRL veya TRUS endikasyonu ile biyopsi yapılan ve serbest PSA oranı %18'den az olan 101 kişide kanser oranı %45'dir (45/101). Aynı total PSA düzeyinde, serbest PSA oranı >%18 olan 47 olgunun sadece 9'unda (%19) kanser saptanmıştır. Bu verilerle sadece total PSA>3ng/ml veya serbest PSA oranı<%18 biyopsi kriteri olarak ele alınsaydı her iki durumda da kanserlerin %14'üne tanı konamayacak; ancak ikisinin birlikte kullanılması, PRL veya TRUS bulgularına bakılmaksızın tüm olgulara kanser tanısı konulmasını sağlayacaktı. Asıl hedef olan gri alan ayrı bir grup olarak ele alınırsa, serbest PSA üst sınırı %22 kabul edilseydi, %24 daha fazla biyopsi yapılacak ama bu gruptaki kanserlerin %96'sına tanı konabilecekti.

Başlangıçta biyopsi yapılmayan yedi kişiye beş senelik takipte kanser tanısı konmuştur. Bu hastalardan dördünde ilk PSA>3 ng/ml ve serbest PSA oranı %18'den azdı ve tanı konduğunda tümünde T3-4 kanser vardır.

Bu çalışmanın vurgulanması gereken en önemli yönlerinden biri, düşük PSA düzeyinde, PRL veya TRUS bulgusu ne olursa olsun, serbest PSA oranı %18'den yüksek olan hiçbir olguda kansere rastlanmamış olmasıdır. İkinci önemli nokta ise araştırmacıların aspirasyon biyopsi ile tanı koydukları kanser oranının (%3.6), günümüzde kullanılan sekstant biyopsi tekniğiyle tanı konan oranlara benzerlik göstermesidir. Bu bulgular, Labrie'nin söylediği, total PSA düzeyini belirlemenin tarama öncesi bir çalışma olduğunu, gri alandaki değerlerde biyopsi endikasyonu koymak için PRL ve TRUS bulgusuna ilaveten başka verilere gereksinim olduğunu doğrulamaktadır.

Bu verilerden biri PSA senelik artış hızı (PSA-SAH) olabilir. PSA-SAH'ının tanısız değerini irdelemek için tarama yapılan grubun uzun süre takibi ve yıllar içinde ortaya çıkan kanserlerin belirlenmesi gerekir ki, lto ve arkadaşlarının çalışması buna tipik bir örnek oluşturmaktadır (25). 1986-1998 yılları arasında yürütülen bu çalışmada, 1991'e kadar tarama serum prostatik asit fosfataz, 1992 sonrasında ise serum total PSA değerine göre yapılmıştır. Toplam 9671 erkeğin katıldığı çalışmada PAP veya PSA yüksekliği-

Tablo 4. PSA-SAH ve evreler (p<0.05)

	PSA SENELİK ARTIŞ HIZI					
	0.18ng/ml/sene		0.19-4.4ng/ml/sene		>4.4ng/ml/sene	
	N	%	N	%	N	%
Evre B	24/28	87.5	45/58	77.6	5/17	29.4
Evre C	4/28	14.3	13/58	22.4	12/17	70.6

nin (PAP için >3 ng/ml, PSA için >4.1 ng/ml)) yanı sıra PRL veya TRUS anomalileri de göz önüne alındığında biyopsi endikasyonu olan 1965 kişinin 938'ine (%9.7) biyopsi yapılmış ve 303 olguda (%3.1) kanser saptanmıştır. Bu kanserlerden 91'i (%30) PSA tetkikinin yapılmadığı 1991 öncesi döneme aittir. Saklanmış serumlarda yapılan incelemede, tanı konduğu zaman tüm kanserlilerin %17.5'uğunda (53 olgu) serum total PSA<4.0ng/ml olarak bulunmuştur.

Kanserli 303 hastanın 104'üne tanı takip süresince yapılan tetkiklerde konulmuştur. Bu süre içinde tanı konulan olgulara bakıldığında, 64 hastanın ilk PSA tetkiklerinin de >4.1ng/ml olduğu ve PSA anomalisi ile tanı konması arasında geçen süre ortalama 2.8 yıl olarak belirlenmiştir. Tanı konmadan bir, 2-3 ve 4-7 yıl önce PSA anomalisi olduğu belirlenen kişilerde evre B hastalık oranları sırasıyla %78.9, %74.1 ve %59'dur; yani PSA>4.1ng/ml saptanması ile tanı konması arasındaki süre uzadıkça organa sınırlı kanser oranı da süreyle ters orantılı olarak azalmaktadır. Evrelere göre PSA-SAH oranları ise tablo 4'de görülmektedir.

Kanser olan ve olmayan hastaların tümü ele alındığında, metastatik hastalıkla tanı konanlarda PSA-SAH 4.4ng/ml, organa sınırlı hastalığı olanlarda 0.75ng/ml, BPH'si olanlarda 0.18ng/ml ve normal prostatı olanlarda 0.04ng/ml ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada serum total PSA düzeyleri gri alanda olan grup ayrı olarak belirtilmediği için, bu grup hastada senelik artış hızının biyopsi endikasyonu koyma açısından değeri üzerine bir yorum yapmak olanaksızdır, ama başlangıç PSA'sı >4.1ng/ml ve biyopsileri negatif olan veya herhangi bir nedenle (PRL'nin normal olması veya TRUS'da şüpheli lezyon görülmemesi) nedeniyle biyopsi yapılmayan hastaların uzun dönem takiplerinin yapılması gerekliliği kesin olarak ortaya çıkmaktadır. Tarama çalışmalarının amacının tanı konan organa sınırlı kanser adedini artırmak olduğu ve PSA anomalisi ile tanı konması arasındaki süre uzadıkça evrenin ilerlediği düşünülürse, senelik artış hızının tanı koymadaki önemi daha belirginleşir. Çalışmanın ilginç bir yönü de PSA olmadığı zamanlarda, günümüzde hemen hiç kullanılmayan PAP ile %30 oranında tanı konması ve Japonya'da yapılan bu çalışmada saptanan genel kanser oranının batı ülkelerindekiyle koşut olmasıdır.

Bu alanda diğer bir çalışmada Ellis ve ekibi, akciğer kanseri profilaksi çalışması esnasında prostat kanseri tanısı konmuş olan 90 erkeğin dondurulmuş serumlarında takip süresince total PSA, serbest PSA oranı ve kompleks PSA düzeylerine bakışlar ve sonuçta total PSA, serbest PSA oranı ve kompleks PSA'nın kanser tanısı konan kişilerde kontrol grubuna kıyasla, ortalama 5.2 yıllık takipte senelik artış oranlarının sırasıyla %20.7 vs %3.5, -%3.4 vs %0.2 ve %21.5 vs %3.4 (p<0.0001) olduğunu göstermişlerdir (26). Geriye dönük olarak serumlar tetkik edildiğinde kontrol grubuyla kanser tanısı konanların serum PSA parametreleri arasındaki farkın alınan ilk kan örneklerinde de vardır, yani PSA değişimleri tanıdan ortalama beş yıl önce başlamıştır.

Araştırmacılar longitudinal takipte senelik PSA artış hızı veya oranının kanseri öngörmeye serbest PSA oranı veya kompleks PSA'dan daha duyarlı olduğunu vurgulamışlarsa da, alınan ilk kan örneklerinde yapılan tetkiklere bakıldığında, ortalama PSA değeri 3.2, serbest PSA oranı da %16.5'dur, dolayısıyla, serbest PSA oranı, tanı konmadan yıllar önce zaten biyopsi endikasyonu olan sınır içindedir. Bu çalışmada her ne kadar total PSA 4.0 ng/ml değerinde %90 spesifikite ve %20 serbest PSA oranının özgüllüğünün düşük olduğunu vurgulanmışsa da, bunu serbest PSA oranının tanı veya tarama çalışmasına alınan kişinin takibinde yerinin olmadığı yönünde yorumlamamak gerekir. Serbest PSA oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır sadece başlangıç değeri zaten düşük olduğu için klinik olarak anlam kazanmamaktadır. Buna ilaveten, prostat kanseri tanısının 18 olguda sadece PSA yüksekliği, 14 olguda ise sadece PRL muayene bulgusu sonucunda olduğu göz önüne alınırsa, ilk örnekte serbest PSA oranına bakılıp biyopsi istenseydi kanser saptanır mıydı sorusunun yanıtını vermek olanaksızdır.

Aslında bu çalışmanın farkı, bir tarama çalışması olmamasındadır. Araştırmacılar, akciğer kanser çalışması nedeniyle takip edilen kişilerde prostat kanseri tanısı konan 90 kişiyle, benzer yaş grubunu karşılaştırmışlar, dolayısıyla çalışma grubunda BPH olgularının olmadığını varsaymışlardır. Çalışma kapsamındaki kişilerin 50-65 yaşları arasında olması, 40-80 yaşları arasındaki bireyleri içeren tarama çalışmalarından oldukça

farklıdır. Bu noktada Ellis tarama nedeniyle uzun dönem takip edilecek hastalarda total PSA tayininin daha belirleyici olduğunu öne sürse de, %15 serbest PSA oranı, bu çalışmadaki kanser olgularında serbest PSA'yla eşdeğer özgüllük göstermektedir.

Prostat spesifik antijendeki senelik artış hızı muhakkak ki prostat hücrelerindeki değişimin ön habercisidir. Bu çalışmada hangi hastaların düşük PSA aralığında olduğu ve bunlarda saptanan kanser sayısı belirtilmediyse de, diğer çalışmalardan edinilen bilgilerle birleştirildiğinde, serbest PSA oranındaki azalmanın düşük PSA aralığında ve PRL bulgusu normal olan hastalarda anlamlı olduğu açıktır.

Ressigl ve Bartsch ise yaptıkları çalışmada yaşa özgü PSA ve serbest PSA oranının yerini araştırmışlardır (27). Taramaya alınan kişilerin hepsinde total PSA seviyesi belirlenmiş ve Oesterling'in tanımladığı yaşa özgü PSA (28) sınırı üzerinde olan kişilere PRL ve TRUS yapılmıştır. 21078 kişiyi kapsayan bu çalışmanın genel sonuçlarına bakıldığında, 1618 (%18) kişide PSA yüksek bulunmuş, bunlardan biyopsi yapılan 778'inden (%48) 197'sinde (%25) kanser saptanmıştır (çalışmaya alınan tüm grubun %1.2'si).

Çalışmanın amacı yaşa özgü PSA'nın biyopsi endikasyonu (ve dolayısıyla tanı) üzerindeki etkinliğini araştırmak olduğu için, 50-75 yaş arasında ve serum PSA düzeyleri 4-6.5ng/ml arasında olan hastalara da ileri inceleme yapılmıştır.

45-59 yaş arası (ortalama yaş 53.7) grupta olup serum total PSA'ları 2.5-4 ng/ml olan ve PRL normal olan 66 hastanın 16'sında (%24) kanser saptanmıştır. Yaş grubu 45-49 ve 50-59 olarak bölündüğünde kanser tanı oranları sırasıyla 2/18 hasta ve 14/48 hastadır. Ortalama PSA seviyesi 3.66 olan bu hastalara tanı konabilmesi için 45-49 yaş grubunda bir kanser için dokuz, diğer grupta ise yaklaşık 3.5 biyopsi yapmak gerekmiştir. Tüm hastalara radikal prostatektomi yapılan bu grupta tümörlerin hepsi patolojik olarak organa sınırlı ve iyi diferansiye olarak bulunmuştur.

PSA 4.0-6.5ng/ml arasında olan 320 hastanın 205'ine biyopsi yapılmış ve 23'ünde kanser saptanmıştır (%11). Bu gruptaki hastaların ortalama yaşı 72.5'dur. Sadece 7 hastada PRL'de şüpheli nodül görülen bu grupta tüm hastalara radikal prostatektomi yapılmış ve 8 tümörün organa sınırlı olduğu, 5 tümörün ise evre, grade ve volüm açısından klinik açıdan önemli olduğu belirlenmiştir.

Tüm olgular değerlendirmeye alındığında, yaşa özgü PSA düzeylerine göre biyopsi endikasyonu konsaydı, kanserlerin %10'una tanı konamayacağı ki, bu bütün grubun %0.1'ini oluşturmaktadır. Genç hastalarda tanı konan kanserlerin hepsi, yaşlı grupta ise sadece beş olguda klinik açıdan önemli saptanmıştır. Dolayısıyla yaşa özgü

Tablo 5. %95 güvenirlilikte yaşa özgü PSA'nın duyarlılık ve özgüllüğü

	%95 GÜVENİRLİKTE YAŞA ÖZGÜ PSA		
	Sınır değer ng/ml	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
60-64	4.2	78.9	95.8
65-69	5.5	74.1	96.3
70-74	5.5	78.8	96.0
75-79	6.6	81.8	96.0
80+	7.7	88.9	96.4
Toplam		79.8	96.0

Tablo 6. ROC'e göre optimum yaşa özgü PSA sınırlarında duyarlılık ve özgüllük

	ROC'E GÖRE YAŞA ÖZGÜ PSA		
	Sınır değer ng/ml	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
60-64	3.0	94.7	92.1
65-69	3.5	96.3	90.5
70-74	4.0	87.9	91.5
75-79	4.0	90.9	87.9
80+	7.0	94.4	95.8
Toplam		92.4	91.2

PSA'ya göre biyopsi endikasyonu konulması, genç hastalarda erken tanı konmasını sağlarken, yaşlı hastalarda tanı konulamayan kanser sayısını da kabul edilebilir düzeyde tutmaktadır.

Yaşla özgü PSA'nın tarama çalışmalarındaki yerini belirleyen daha kapsamlı bir çalışma Japonya kaynaklıdır (29). İto ve arkadaşları 1994-1988 yılları arasında altmış yaşın üzerindeki 6744 erkeğe PSA, PRL ve TRUS ile tarama yapmışlar, PSA>4ng/ml veya PRL'de veya TRUS'da şüpheli lezyon saptadıkları zaman biyopsi almışlardır. Bu yaklaşımla 556 (%8.2) kişiye biyopsi endikasyonu konmuş, biyopsi yapılan 331 kişiden 119'unda (%1.8) kanser saptanmıştır. Araştırmacılar bundan sonra 5 yıllık yaş dilimlerinde %95 güvenirlilikteki yaşa özgü PSA sınırları ile ROC'e göre belirlenen optimum yaşa özgü PSA sınırlarında özgüllük ve duyarlılığı karşılaştırmışlardır (tablo 5, tablo 6)

Yukarıdaki tablolar incelendiğinde, 60-64 yaş arası erkeklerde PSA üst sınırı 3 ng/ml olarak kabul edildiği takdirde %60 daha fazla biyopsi yapılarak klinik açıdan önemli olan %20 daha fazla kansere tanı konacağı ortaya çıkmaktadır. 65-69 yaş grubu için, PSA üst sınırı 3.5 ng/ml olduğunda %20 daha fazla biyopsiy klinik açıdan önemli %4 daha fazla kanser tanısı konabilir. Öte yandan 70-74 yaşları için üst sınır 4.0ng/ml yerine 5.5ng/ml olarak alınırsa, yapılan biyopsiler %44 azalacak, %11 kansere ise tanı konamayacaktır. 75-79 yaşlarında üst sınırın 6.6 olarak kabul edilmesi, beraberinde %55 daha az biyopsiy ve %10 daha az kanser tanısını getirecektir.

Salt PSA açısından ele alındığında, kanser saptanan 119 olgunun 106'sına PSA>4

ng/ml, 110'una ROC'e göre yaşa özgü PSA, 95'ine ise %95 güvenirlilikteki yaşa özgü PSA'ya göre tanı konabilirdi. Dolayısıyla ROC'ye göre PSA standart PSA'ya 'dan dört adet fazla kansere tanı konmasını sağlarken %95 güvenirlilikteki PSA'yla 11 hastaya tanı konamayacağı. Bu kanserlerin hepsi klinik açıdan önemlidir (gleason skor 6-10).

Yaşla özgü PSA ile hedeflenen, genç hastalarda tanı konan klinik açıdan önemli kanser adedini, yani duyarlılığı, yaşlı kişilerde ise özgüllüğü artırmaktır. Her ne kadar yaşla özgü PSA'nın incelendiği çalışmaların çoğunda bu gerçekleşmişse de, Morgan, klasik yaşla özgü değerler kullanıldığında siyah ırkta %40 kansere tanı konamayacağını göstermiştir ve bunu takiben değişik ırklar için farklı yaşla özgü PSA olup olmayacağı araştırılmıştır (30,31). Altı çizilmesi gereken noktalardan biri de değişik yaşla özgü PSA sınırları ile tanı konulmayan kanserlerin klinik açıdan ne kadar önemli olduklarıdır. Bu çalışmada tanı konulmayan tüm kanserler klinik açıdan önemli (gleason skoru>6, birden fazla korda kanser olması) olarak bulunmuşsa da, Oesterling kendi belirlediği yaşla özgü PSA değerleri ile yaptığı bir çalışmada sadece %5 kanserin olumsuz histolojik kriterlere sahip olduğunu belirtmektedir (32). Borer ise aynı PSA sınırları içinde %60 oranında olumsuz histolojik yapı gösteren kansere rastlandığını belirtmiştir (33). Aradaki fark, Oesterling'in patolojiyi radikal prostatektomi piyeslerinden, Borer'in ise biyopsi materyelinden belirlemesinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak, rakamlardaki ikilemler bir yana bırakılırsa, yaşla özgü PSA'nın bilhassa genç hastalarda biyopsi endikasyonu koymada daha sık kullanılma-

sı gerekliliği ve prostat kanserine karşı duyarlılığın ve PSA kullanımının giderek arttığı ülkemizde yaş gruplarına göre PSA sınırlarının belirlenmesi için çalışma yapılması gerekliliği açıktır.

Tarama ile her ne kadar prostat kanserine organa sınırlı evrede tanı konması amaçlanıyorsa da, bu çalışmalar hastalığa tanı konma oranı artarken, mortalite azaldığı takdirde anlam kazanacaktır. Bu yöndeki veri de, yukarıda anlatılan Tyrol çalışmasının takibiyle belirlenmiştir (34). Araştırmacılar, Avusturya'nın tarama yapılmayan diğer bölgeleriyle Tyrol bölgesini tanı konması ve prostat kanserinden ölmesi beklenen olgular açısından karşılaştırmışlar ve 1993 senesi itibarıyla mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.006$) azalma olduğunu belirlemişlerdir. Beş sene aralıkla iki ayrı yıl karşılaştırıldığında, tüm yaşlar için 1993'de prostat kanserinden gerçekleşen ölüm adedi beklenenden %111 fazla iken (96 vs 86), 1999'da beklenenin %81'i kadar olmuştur (79 vs 97). Yazarlar, bu rakamların 80 yaş üzerindeki kişileri de kapsadığı, dolayısıyla taramanın yararını net olarak gösteremeyeceği kaygısıyla, sadece 40-79 yaş arasında olan erkeklerde aynı verilere de bakmışlar ve yine benzer sonuçların olduğunu görmüşlerdir. Belirtilen yaş grubunda PSA ile tarama çalışmasının başlatıldığı 1993 yılında 43 kişinin prostat kanserinden ölmesi beklenirken, gerçekleşen ölüm adedi 52'dir. 1998 yılına gelindiğinde ise beklenen ölüm adedi 52 iken, sadece 30 erkek hastalıktan kaybedilmiştir. Aynı yıllar yeni tanı konan olgular açısından karşılaştırıldığında, 40-79 yaşları arasındaki erkeklerde 1993'de yeni tanı konması beklenen olgu sayısı 150 iken gerçekleşen rakam 294 olmuştur (%196). 1998 senesinde ise rakamlar sırasıyla 173 ve 389'dur, yani beklenenden %225 fazla olguya tanı konmuştur ve yeni tanı konan olguların çoğu organa sınırlı evrededir. Aynı süre içinde yeni tanı konduğu zaman metastatik olan olguların yüz binde 25'den ikkiye düştüğü, organa sınırlı olanların ise otuz beşten kırka çıktığı görülmektedir. Yani, prostat kanseri insidansı bir açıdan bakıldığında sabit kalırken organa sınırlı evrede (dolayısıyla küratif tedavi yapılabilecek) tanı konan olguların sayısı artmıştır ki, bu veri, mortalite oranlarındaki azalma da göz önüne alındığında, tarama çalışmalarının sağkalım süresine olumlu katkısı olduğunu göstermektedir.

PSA dansite de biyopsi kararını belirlemede kullanılan yöntemlerden biridir. Reitbergen ve arkadaşları, tarama çalışmasına aldıkları 10865 erkekte, serum total PSA>4 ng/ml veya PRL'de şüpheli lezyon olması nedeniyle 2365'ine biyopsi yapmışlar ve 505'inde kanser saptamışlardır (tüm grubun %4.7'si) (35). Biyopsi yapılanlardan PSA>4ng/ml olan 1202 erkekte 361 (%30)

Tablo 7. Değişik PSA-D ve PSA-T sınır değerlerinde kaçınılan biyopsi ve tanı konulamayan kanser oranları

	Kaçınılan biyopsi (%)	Tanı konamayan kanser (%)
PSA-D>0.15 ng/ml/cc	60.1	30.7
PSA-D>0.22 ng/ml/cc	81.4	57.1
PSA-T>275 ng/ml/cc	60.3	28.5
PSA-T>0.45 ng/ml/cc	81.6	54.6

Tablo 8. PRL ve TRUS normal olup PSA>4 olan olgularda PSA-D ve PSA-T ile kaçınılan biyopsiler ve tanı konulamayan kanserler

	Kaçınılan biyopsi (%)	Tanı konamayan kanser (%)
PSA-D>0.10 ng/ml/cc	19.6	5
PSA-D>0.22 ng/ml/cc	53.2	23.8
PSA-T>275 ng/ml/cc	42.3	14.1
PSA-T>0.45 ng/ml/cc	53.7	23.3

kanser tanısı konmuş ve bu kişilerde PSA dansite ve transiyonel zon dansitesinin yeri araştırılmıştır. Kanserli kişilerde ortalama total PSA 15ng/ml, PSA-D 03.36 ng/ml/cc, PSA-T 0.72 ng/ml/cc iken, kanseri olmayanlarda aynı değerler sırasıyla 6.7 ng/ml, 0.13 ng/ml/cc, 0.23 ng/ml/cc olarak saptanmıştır ve hepsi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0.0001$).

Kanser tanısı konanlarda total PSA, PSA-D ve PSA-T'nin kanser olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde farklı olması zaten beklenen bir bulgudur, ancak daha önce de belirtildiği gibi, amaç daha az biyopsi yaparak daha fazla kanser tanısı koymak, başka deyişle doğru kişilere biyopsi yapmak olduğuna göre PSA-D ve PSA-T sınır değerlerinin bilinmesi ve bunların total PSA değerleri ile karşılaştırılması gerekir. Bu çalışmada belirtilen parametrelere PRL'de veya TRUS'da şüpheli bulgu ve PSA>4 ng/ml olan olgularla karşılaştırılmalı olarak bakılmış ve PSA-D 0.15 ng/ml/cc üzerinde değeri olan kişilere biyopsi yapıldığında %60 hastaya biyopsi yapılmayacağı ancak %30 hastaya da tanı konamayacağı belirlenmiştir (tablo7).

Tablo incelendiğinde 0.15 ng/ml/cc üst sınır PSA-D ile kanser olan hastaların 111'ine tanı konamayacağı görülmektedir ki kabul edilebilir bir rakam değildir. Daha düşük bir PSA-D sınır değeri (örneğin 0.10 ng/ml/cc) üst sınır olarak ele alınsaydı, %28 biyopsiden kaçınılacak ve buna koşut olarak %10.2 hastaya (n=37) tanı konamayacaktı. Bu veriyi madalyonun öbür yüzünü görmeye çalışarak irdelersek, 0.10 ng/ml/cc değerinde hastaların %72'sine, 0.15 g/ml/cc sınırında ise %39.9'una biyopsi yapılacağı ortaya çıkmaktadır; öte yandan, çalışmanın dizaynındaki parametrelere (PSA>4.ng/ml, PRL'de şüpheli bulgu) göre tüm grubun sadece %21.7'sine biyopsi yapılmıştır. Sadece bu rakamlara bakıldığında klasik PSA yüksekliği ve PRL muayene bulgusunu biyopsi emdi-

kasyonunu belirlemede daha doğru gibi gözükse de, PRL ve TRUS normal, ancak PSA>4ng/ml olan hastalarda PSA-D ve PSA-T'nin daha etkin olduğu ortaya çıkmaktadır (tablo 8).

Salt PSA>4.0 ng/ml olan hastalarda PSA-D 0.22 ng/ml/cc değeri 86, 0.10 ng/ml/cc değeri ise 18 hastaya tanı konmamasına yol açarken sırasıyla hastaların yarısında ve beşte birinde biyopsi yapılmayacaktı. Bu, PSA-D 0.10ng/ml/cc değerinin kabul edilebilir ayıda kansere tanı konulamamasına yol açtığını ve etkin bir sayıda da hastaya biyopsi yapılmamasını sağladığını göstermektedir.

Her iki tabloda da görüldüğü gibi, PSA-T'nin PSA-D'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir üstünlüğü vardır. Prostatın volumünü saptamanın zor olması, bunun için herkesin kabul ettiği bir formül geliştirilmemiş olması nedeniyle PSA-D günümüzde biyopsi endikasyonunu belirlemede sıklıkla kullanılmamaktadır, kaldı ki PSA seviyesine bağlı olmaksızın PRL'de veya TRUS'da şüpheli bir lezyon görülmesi başlı başına bir biyopsi endikasyonudur; ancak sadece PSA yüksekliği olan durumlarda, hesaplanması daha kolay olması nedeniyle PSA-D biyopsi kararını vermede yol gösterici olabilir. Ancak burada bir noktaya dikkat edilmesi gerekir. PSA-D tayini için zaten hastaya TRUS gibi invaziv bir girişim yapılması gerekmektedir, TRUS'da hiç şüpheli lezyon görülmediği durumlarda da %1-3 oranında kanser saptanma olasılığı vardır. Dolayısıyla PSA>4.0 ng/ml ve PRL normal olan bir hastada dansite saptamak için TRUS yapıldığında sonuç ne olursa olsun biyopsi alınması yanlış olmaz. PSA-D'ye göre biyopsi almamak sadece prostat volümünün transabdominal ultrasonografi ile belirlendiği zaman olabilir ki, bu yoldan volüm saptamanın güvenilir olmadığı bilinmektedir.

Hiç şüphesiz ki biyopsi kararını vermede günümüzde en sık kullanılan PSA türevi serbest PSA yüzdesidir. Yıllar içinde düşük PSA değerlerinde de klinik açıdan önemli kanserler görülmesi, öte yandan bu düzeyde PSA'sı olan kişilerde rektal muayenenin normal olmasının yanı sıra öznel bir muayene yöntemi olması, PSA dansitesinin yukarıda belirtilen nedenlerle sıklıkla kullanılmaması; serbest PSA tayininin total PSA içiçin alınan kanda yapılabilmesi araştırmaların bu tetkik üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Makinen ve arkadaşları da serbest PSA oranının tarama çalışmalarındaki yerini irdeleyen araştırmalarında düşük PSA aralıklarında PRL ve serbest PSA oranının tanısal değerlerine karşılaştırmalı olarak bakmışlardır (36).

Biyopsi endikasyonunun 1996-1998 yılları arasında serum total PSA düzeyleri 3.0-3.9 ng/ml olan kişilere PRL sonucuna göre (grup 1), 1999'dan sonra ise serbest PSA oranı <%16 olanlara (grup 2) konulduğu çalışmada, taramaya alınan 15685 kişiden 801'i birinci, 270'i ikinci grup kriterlerine uymaktadır bu kanser tespit oranı da sırasıyla %2.9 (23/801) ve %4.8 (13/270)'dir. Birinci grupta 81, ikinci grupta 60 kişiye biyopsi yapıldığı göz önüne alınırsa, yapılan biyopsilere göre kanser saptama oranları sırasıyla %28.3 ve %20.3 (artı öngörülme değeri) olur ki, aynı çalışmada total PSA düzeyi 4.0-4.9 ng/ml olanların hepsine biyopsi yapıldığı %17.3 oranında kanser tanısı konduğu da göz önüne alındığında, PRL'nin birinci grupta total PSA 3.0 ng/ml sınırında özgüllüğü %88.6'dan %93.4'e, ikinci grupta ise %16 serbest PSA oranının aynı total PSA değeri için özgüllüğü %87.5'dan %82.7'ye yükselttiği ortaya çıkar.

Birinci gruptaki hastaların %59'unda ikinci gruptakilerin ise hepsinde gleason skoru 5'den büyük, yani klinik açıdan önemli kanser saptanmıştır. Serbest PSA yüzdesi ile yakalanan klinik açıdan önemli tümör oranı PRL'yle yakalananlardan istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.02)

Siyah ırkta prostat kanseri görülme insidansının beyaz ırktan daha fazla olduğunun bilinmesine karşın, Amerika'da yapılan tarama çalışmalarına siyah ırktan olan kişilerin katılma oranı %5'lerdedir. Oranının düşük olması, siyah ırktan olan kişilerin eğitim düzeylerinin de düşük olması nedeniyle, prostat kanserinin önemini algılamamaları ve yapılan çalışmalara ilgi duymamaları şeklinde açıklanmıştır. Catalona ve arkadaşları ise ailesel anamnez veya ırk nedeniyle yüksek risk taşıyan kişileri ayrı bir grup olarak ele almışlar ve çıkan sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır (37). 1991-2001 yılları arasında yürütülen çalışmaya 50 yaşın üzerinde siyah ırktan ailesinde prostat kanser öyküsü olmayan 1224, öyküsü olan 63, beyaz ırktan kanser öyküsü olan 1227 ve

Tablo 9. Yüksek risk ve kontrol gruplarında kanser saptama oranları.

	Kontrol	Siyah ırk	Aile anam.(+)	Siyah ırk, AA(+)
N	15964	1224	1227	63
Biyopsi oranı (%)	60	61	66	72
AÖD (%)	30	49 (p=0.001)	38 (p=0.001)	52 (p=0.03)
Pr.Ca. (genel) (%)	6.4	10.3	10.5 (p=0.001)	17.5
Biyops/Ca (%)	10.6	16.9	16.0	24.1
40-49 yaş				
N		358	288	63
Pr.Ca (genel) (%)		2	2.1	8.6
Biyopsi/CA (%)		4.4	3.3	15

kontrol grubu olarak da 15964 kişi katılmış; 1995 senesinden itibaren 40-49 yaşları arasında yüksek riski olan grup da dahil edilmiştir. 1995'e kadar PSA üst sınırının 4.0ng/ml, sonrasında ise 2.5 ng/ml kabul edildiği bu çalışmada on yıl boyunca PSA yüksekliği veya PRL şüphesi biyopsi endikasyon oranları kontrol grubu, aile öyküsü olmayan siyah ırk, aile öyküsü olan beyaz ırk ve aile öyküsü olan siyah ırk için sırasıyla %36, %34, %42 ve %46'dıdır ki, burada sadece aile öyküsü olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır (p=0.001). Gerek kontrol gerekse yüksek risk grubundaki kişilerin biyopsi kabul etme oranları benzerlik gösterse de, PSA yüksekliğinin veya PRL'de şüpheli bulgu saptanmasının artı öngörülme değeri, kontrol grubuna göre anlamlıdır (siyah ırkta %49, aile öyküsü olan beyaz ırkta %38, aile öyküsü olan siyah ırkta %52, kontrol grubunda %30, p=0.03). Kanser saptama oranları da genelde ve biyopsiyi kabul eden kişiler arasında anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla %10, %11, %18, %6 ve %17, %16, %24 ve %11, p=0.001) (tablo 9).

40-49 yaş grubundaki kişileri adedinin az olması nedeniyle istatistiksel farklılık saptamak ve yorum yapmak güçtür, ancak Surveillance, Epidemiology and End Results çalışmalarında belirtilen yaş grubunda %0.17 oranında prostat kanseri öngörülmesi, bu çalışmada belirlenen ortalama %2.2'lik orana anlam kazandırmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken noktalardan biri aile anamnezi olan beyaz ırkta prostat kanserinin %10.5 gibi yüksek oranda olmasıdır. Bu, genelde görülen orandan %75 daha fazladır. Yüksek riskli kişilerin ilk rektal muayenelerinin normal olma sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek (%3.4 vs %4.7, p=0.001) olduğu da göz önüne alınırsa, total PSA seviyesinin biyopsi endikasyonunu belirlemede ne kadar önemli bir yönlendirici olduğu daha belirgin olarak ortaya çıkar.

Vurgulanması gereken başka bir nokta da total PSA 4.0-4.9 ng/ml aralığında ve serbest PSA oranı <%16 olduğunda tanı konan tüm kanserlerin gleason skor 5 ve daha üs-

tü ve organa sınırlı iken, bunun PRL şüphesi ile tanı konulanların sadece %59'unda geçerli olduğudur; yani serbest PSA oranı, tanı konulan kanser sayısını artırmanın yanı sıra küratif tedavi edilebilir kanserlere de daha fazla oranda tanı konulmasını sağlamaktadır. %16 serbest PSA oranı, biyopsi endikasyonunu belirlemek için düşük bir oran olarak görülebilir ancak total PSA 2.5-6.0 ng/ml düzeyinde tanı konulan kanserlerin ileri evre olma olasılığının düşüklüğü göz önüne alınırsa, serbest PSA oranı sınırını yükselterek daha fazla biyopsi yapma ve dolayısıyla daha fazla kanser yakalama çabalarına gerek yoktur. Oran %16 kabul edildiğinde, total PSA 3.0-3.9 ng/ml iken ortalama 4.5 biyopsi bir kanser yakalanırken, üst sınır %20 olarak kabul edilirse tanı konulan kanser sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmayacak ancak 6-8 biyopside bir kanser yakalanacaktır; öte yandan (en azından bu çalışmada) PSA>4 ng/ml olan olgularda beş biyopside bir kanser yakalandığı göz önüne alınırsa düşük PSA oranlarında biyopsi kararını vermek için serbest PSA oranını yüksek tutmanın gereksizliği ortaya çıkar.

Ancak ailesel anamnez nedeniyle kanser gelişme riski 1-10 misli artmış kişilerde serbest PSA oranını düşük tutmak belli sayıda klinik açıdan önemli kansere tanı konmasına yol açabilir. Kanser gelişme riski yüksek olan kişilerde serbest PSA oranı ile ve kanser saptama oranlarını karşılaştıran sayılı çalışmalardan biri, Uzzo ve arkadaşlarının, biyopsi endikasyonunu PRL'de şüpheli bulgu, total PSA>4.0 ng/ml ve PSA 2.0-4.0 ng/ml aralığında serbest PSA oranının %27'nin altında olması olarak belirledikleri 310 kişiyi kapsayan çalışmalarıdır (38). Biyopsi istenen 62 hastanın kırkına işlen gerçekleştirilmiş ve 21 hastada (biyopsi yapılanların %53'ü, tüm hastaların %6.3'ü) kanser saptanmıştır. PRL normal ve PSA 2.0-4.0 ng/ml arasında serbest PSA oranı %27 ve bunun altında olan gruptaki 37 erkeğin 23'üne biyopsi yapılmış ve 12 kişiye (biyopsi yapılanların %52'si, grubun %32'si) kanser tanısı konmuştur. Bu grupta ortalama total PSA değeri 3.5, ortalama serbest PSA

oranı %14 ve ortalama yaş da 53'dür. Serbest PSA oranı ile tanı konulan hastaların gleason skorları 6-7 ve patolojik evreleri de pT2N0M0'dır.

Sınırlı sayıda hastada yapılmış olmasına karşın yüksek riskli gruptaki kanserleri tanımlayan bu çalışma bir çok açıdan önemlidir. Yüksek risk grubunda düşük total PSA aralığında serbest PSA oranı üst sınırının %27 gibi yüksek tutulması durumunda %52 oranında klinik açıdan önemli kanser tanı konabileceğini göstermesinin yanı sıra, Carlson'un PSA<4.0 ng/ml olduğu zaman serbest PSA yüzdesinin kanser tanısı koymada yetersiz olduğu savının geçerli olmadığını göstermektedir (39). Buna ilaveten Catalonia'nın benzer düşük PSA seviyelerinde aynı serbest PSA oranı kullanıldığında %22 oranında kanser tanısı konduğu göz önüne alınırsa, ailesel anamnez nedeniyle yüksek risk taşıyan hastalara biyopsi endikasyonu konarken bir anlamda daha agresif olunması gerekliliğini ortaya koymaktadır (40). Uzzo'nun çalışmasında belirtilmemiş olsa da, Catalonia'nın çalışmasında şayet total PSA>4.0 ng/ml seviyesine göre biyopsi kararı verilseydi olguların hiçbirine tanı konulamayacak olması, serbest PSA oranlarının biyopsi endikasyonunu belirlemedeki yerini daha belirgin hale getirmektedir.

Tarama çalışmaları zamana yayılan çalışmalardır, yani belirlenen protokole göre çalışma kapsamına alınan sağlıklı kişilerde ilk araştırmada saptanan kanserler kadar, takip süresince ortaya çıkabilecek yeni olguları da belirlemek önemlidir. Burada da yanıtlanması gereken soru, düşük PSA aralıklarındaki kişilerin ne kadar sıklıkla izlenmesi gerektiğidir. Günümüzde serum total PSA>10 ng/ml ve negatif biyopsi veya yüksek dereceli PIN olduğunda 3-6 ay arasında hastanın yeniden kontrole gelmesi ve tekrar biyopsi yapılması önerilmektedir; İto'nun yukarıda belirtilen PSA senelik artış hızı çalışması ise tanı konmuş olguların dondurulmuş serumlarında yapıldığı için prospektif bir görüş sağlamamaktadır. Zaten çalışmada olguların çoğunda tanı konmadan 1-7 yıl önce PSA yüksekliği olduğu gösterilmiştir; düşük PSA değeri olan kişilerin takip aralıklarına ve şekillerine ışık tutan çalışma ise İsveç'te yaklaşık 11.000 kişiyi kapsayan ve 1995-1998 yılları arasında yaptıkları araştırmadır (41). Hugosson ve arkadaşları, 1995-96 yılları arasında serum total PSA>3.0 ng/ml saptandığında biyopsi yaparak taramaya aldıkları 5854 kişinin 145'inde kanser tanısı koymuşlardır. İlk tetkikte serum PSA düzeyi <3.0 ng/ml veya biyopsileri negatif olanlara 1997-98 yılları arasında test tekrarlanmış ve 5267 kişinin 111'inde kanser saptanmıştır.

Araştırmacılar PR1'yi çalışmalarının bir parçası yapmadıkları için eleştirilebilirler, ancak kanser oranları da bir yana bırakılacak olur-

sa, vurgulanması gereken sonuçlardan biri, 1997-98 yıllarında tanı konan 111 olgunun 102'sinde (%92) serum PSA eğerinin 10 ng/ml altında olduğu ve dolayısıyla klinik olarak organa sınırlı hastalık olma olasılığının yüksek olduğudur. Gerçekten de tarama çalışmasına alınmayan ve aynı bölgede yaşayan kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada saptanan lokal ilerlemiş ve metastatik kanser oranlarının aynı olmasına karşın, tarama grubunda genelde 3.4 misli fazla kanser tanısı konması, bu farkın organa sınırlı hastalıklardan kaynaklandığını doğrulamaktadır. Diğer bir nokta, çalışmanın ilk ayağında PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsilerde kansere rastlanmayan 50 kişide iki yıl sonra yapılan kontrolde kanser tanısı konmasıdır. İlk tetkikte tanı konulmama nedeni bu hastaların prostatlarının büyük ve bu nedenle örnekleme hatası olmasıyla açıklanmıştır ki, bu bulgu Karakiewicz'e gland büyüklüğü ile biyopsinin pozitif gelme olasılığının ters orantılı olduğu gösterdiği çalışması ile uyumludur (42) Son olarak ilk kontrolde PSA düzeyleri normal (<3.0 ng/ml) olup da ikinci kontrolde kanser saptanan kişilere ortalama PSA değerinin 6.2 ng/ml ve bunların %97'sinde kanserin klinik olarak organa sınırlı olduğu; yine ilk taramada PSA<1.0 ng/ml olanların hiçbirinde iki yıllık kontrollerde PSA>3.0 ng/ml olmadığını belirtmek gerekir. Carter'ın da PSA 5ng/ml ve altında tanı konan kanserlerin %89'unun organa sınırlı olduğunu kanıtladığı çalışması (43) göz önüne alınırsa, PSA seviyesi düşük (<3.0 ng/ml) olan kişilerin iki yılda takip edilmeleri yeterlidir.

Serum total PSA düzeyleri gri alanda olan kişilerin izlemi ise daha önce belirtildiği gibi 6 ayda bir olmalıdır. Bu çalışmada, ilk PSA'nın yüksek ve biyopsinin negatif olması nedeniyle 6 aylık aralıklarla izlenen 9 hastada kanser saptanmıştır. Düşük PSA düzeyinde izlemi salt total PSA'ya dayandırarak iki yıl aralıklarla yapmak, bu çalışmada gösterildiği gibi, tanı konan organa sınırlı kanser oranında ödün vermediği gibi, ileride değinilecek olan PSA'nın ekonomik yükünde de azalmaya yol açacaktır.

Tarama çalışmalarına alınan hastaların ne kadar sık aralıklarla takip edilecekleri kadar takipte hangi parametrelere göre biyopsiye karar verileceği de önemlidir. Zackrisson ve arkadaşları bu alanda yaptıkları çalışmada, PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsilerinde kanser saptanmayan 322 erkeği 2 yıllık aralıklarla total PSA, serbest PSA oranı ve PSA dansite ile takip etmişler ve sonuçları total PSA'da yükselme gösteren ve kanser tanısı konan, yükselme ve gösteren ve kanser olmayan ve PSA'ları normale dönen üç grup halinde irdelemişler ve sonuçta total PSA düzeylerinde yükselme olan toplam 266 kişiden 52'sinde ikinci, 32'sinde ise üçüncü biyopside kanser saptanmıştır (top-

lam 84 olgu, %31.5). Diğer bir açıdan bakıldığında, 182 hastada, PSA'da yükselme devam etmesine karşın biyopsiler negatif gelmiştir (44).

Total PSA düzeylerinde yükselme olan kişilere bakıldığında, ikinci veya üçüncü biyopsilerinde kanser saptananlar ve saptanmayanlar arasında ortalama değerler arasında her üç ölçümde de fark yoktur. Bu durumda biyopsi kararını belirlemek için diğer verilerin gözden geçirilmesi gerekir. PSA dansite aynı şekilde ele alındığında, ilk iki ölçümde kanserli grupta istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik vardır (sırasıyla 0.13, 0.17 vs 0.10, 0.10, p<0.0001). Bu farklılık üçüncü kontrolde ortadan kalkmaktadır. Buna dayanarak yükselen ancak gri alanda kalmaya devam eden total PSA düzeylerinde PSA-D'nin, biyopsi kararını vermede kısa süreli takipte belirleyici olabileceği söylenebilir.

Daha sonra kanser saptanan ve total PSA'ları normal seviyeye inen grupta, serbest PSA oranları ilk testlerde, PSA yükselmesi olan ama kanser saptanmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktür (sırasıyla %15, %16 vs %19, p<0.0001). PSA seviyesi takipte normalleşen grupta serbest PSA oranlarında anlamlı bir artış gözlenmiştir (üçüncü kontrolde %24). PSA'sında yükselme olup kanser olmayan gruptaki bireylerin serbest PSA oranlarında da istatistiksel açıdan anlamlı olmayan yükselme olmuştur. Burada tartışılması gereken iki nokta vardır. Bir grup hastada PSA'daki düşüşün neden olduğu ve diğer grupta total PSA'da yükselme olmasına ve serbest PSA oranının %20'nin altında olmasına karşın neden kanser saptanmadığı?

Yazarlar saptadıkları kanserlerin patolojileri hakkında veri vermediklerinden, 2 ve 4 yıllarda tanı konan kanserlerin evreleri hakkında bir şey söylemek olanaksızdır, tanı konulduğu zamanki total PSA seviyelerine bakarak organa sınırlı oldukları varsayılabilir. Ancak bu çalışmada altı çizilmesi gereken nokta, düşük volümlü prostatı ve gri alanda total PSA'sı olan kişilerin kanser açısından risk grubu oluşturdukları ve bu kriterle uyup da yapılan biyopsilerinde kanser saptanmayanların, yukarıda belirtilen diğer yayınlarda vurgulandığı gibi, 2 senede bir PSA takiplerinin yapılmasının yeterli olduğudur.

PSA'daki düşüş tanı konulmamış bir enfeksiyon ile açıklanabilir ancak bu varsayım da bir spekülasyondan öteye gitmez. Her iki sorunun olası yanıtları taramaya alınan grubun prostat volümlerine bakılarak verilebilir. Çalışmada kanser saptanmayan hastaların hiçbirinde prostat volümü 20 cc'den küçük, kanser tanısı konanların hiçbirinde de 70cc'den büyük olmadığı gibi, PSA'daki yükselme nedeniyle yapılan biyopsilerde kanser saptanmayanların prostat volümü, diğer iki gruptan anlamlı olarak fazla bu-

lunmuştur. Burada büyük volümlü prostatlarda yeterli örnekleme yapılmadığından var olan kansere tanı konulmadığı spekülasyonu yapılabileceği gibi, bu kişilerde üç kez biyopsi yapıldığı, yani toplam 18 kor parça alındığı noktasından hareketle, büyük prostati olanlarda PSA yükselmesinin BPH'ya bağlı olduğu görüşü de benimsenebilir.

PSA yükselmesinin ne kadarının BPH'ya ne kadarının kansere bağlı olduğu konusunda Stamey'in yaptığı çalışma, bilhassa düşük PSA değerlerinde kanser tanısı koyma çalışmalarının yoğunlaştığı günümüzde, tarama çalışmalarında devrim yaratacak niteliktedir (45). Araştırmacılar, radikal prostatektomi yaptıkları hastalarda ameliyat öncesi PSA değeri 2-22 ng/ml arasında olanlarda tümörün periferik veya transisyonel zon yerleşimli olması ile volüm ve biyokimyasal rekürens ilişkisini irdelemişler ve sonuçta PSA 2-9 ng/ml arasındaki değerlerle kanser volümü ve grade'inin ilişkili olmadığı ve PSA<9 ng/ml olan olgularda BPH'nın PSA'daki yükselmenin asıl nedeni olduğu sonucuna varmışlardır. Kanser kaynaklandığı bölgeye bağlı olmasının morfolojik değişkenlerin serum PSA seviyesiyle istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantısı olmaması, buna ilaveten prostat volümündeki artışın 9 ng/ml seviyesinden sonra adeta bir plato yapması bu kanıtları doğrular niteliktedir. Daha da önemlisi çalışmada 9 ng/ml altındaki değerlerde PSA'daki her ikilemenin prostatta %21, 9 ng/ml üzerinde ise sadece %4.8 oranında volüm artışına neden olduğu gösterilmiştir. Roehrborn ve arkadaşlarının çalışmasındaki 2 ng/ml total PSA düzeyi olan 60-69 yaş arasındaki erkeklerde ortalama prostat volümünün 42cc, 5 ng/ml olanlarda ise 52 cc bulgusuyla (46) Stamey'in verileri birleştirildiğinde, düşük seviyelerde PSA'nın ana kaynağının BPH olduğu daha net olarak ortaya çıkmaktadır.

Stamey bu noktadan hareketle serbest PSA oranının aslında BPH dokusunun ne kadar PSA ürettiğinin göstergesi olmaktan öte bir anlam taşımadığını, bunun da transisyonel zon volümünün saptanmasıyla gayet rahat belirlenebileceğini ileri sürmektedir ki, bu da aslında PSA transisyonel zonda sitesidir (PSA-TD). Stamey PSA-TD'ye dayanarak yaptığı bir başka çalışmada iki kez negatif biyopsisi olan 90 ve biyopsilerinde en az 5 mm kanser olan 80 olguyu karşılaştırmış ve transisyonel zon volümü 20 cc'den az olanlarda %95, 60cc'den fazla olanlarda %5 oranında kanser olduğunu bulmuştur (47). Saptanan kanserlerdeki PSA değerleri de göz önüne alındığında, dikkat edilmesi gereken noktanın, bilhassa total PSA 2-7 ng/ml olduğu zaman, prostat volümünün bu PSA'yı üretecek boyutta olup olmadığı oraya çıkar. 50 yaşında (prostatın ufak olduğu zaman) 2cc volümde kanseri olan bi-

rinde kanserin 4 cc volüme ulaşması için gereken ortalama 20 yılda gleason grade 4-5 hastalık oranının dört misli arttığı (48), tedavi edilmemiş lokalize kanseri olanlarda PSA'nın ikileme zamanının 4-5 yıl olduğu (49), öte yandan PSA 2-4 ng/ml ile 4-7 ng/ml arasında olduğu zaman tanı konan kanserlerin tedavi şanslarının eşit olduğu (45) göz önüne alınırsa, daha fazla tanı koymak için PSA üst sınırının 2.5 ve 3.0 ng/ml'e düşürülmesi bir yana, 4.0 değerinin bile sorgulanması gerekir. Stamey'in çalışması, total PSA 7.0 ng/ml sınır değerinin kanser volümünde, grade yüzdesinde, gleason skorunda, kapsüler penetrasyon sıklığında cerrahi sınırlı pozitiflik oranında ve prostat volümünde anlamlı artışın başladığı değer olduğunu kesinlikle göstermiştir.

Tarama adı altında yapılan çalışmalarda doğal olarak PSA üst sınırı düşük tutulacaktır, ancak amacın hastalığa kesin tedavi edilebilir aşamada tanı koymak olduğu düşünülürse, Stamey'in yukarıda belirtilen çalışmasından çıkan en önemli sonuç, üroloğun aşırı düşük PSA düzeylerinde tanı koymak için gereksiz biyopsilerden kaçınma özgürlüğü olduğu ve bir anlamda total PSA seviyesi, biyopsi endikasyonunu daha geçerli kılan düzeylere ulaşana kadar bekleyebileceğidir. Bu yaklaşım, tanı konulan agresif tümör sayısında artışa neden olmayacağı gibi, klinik açıdan önemsiz tümör sayısında da azalmayı sağlayacaktır.

Kanımcı onkoloji tıbbın felsefesi en çok içeren disiplinlerinden biridir; PSA'nın ürologlara yaşattığı felsefi boyutsa, biyopsi endikasyonunu belirleyen total PSA üst sınırı düşürdükçe veya serbest PSA oranını yükselttikçe artan biyopsi yapılan kişi sayısına orana koşut sayıda kanser tanısı koymaktan kaynaklanmaktadır. Hele tarama adı altında yapılan çalışmalarda, TRUS'un da varlığı ve biyopsilerin kimi zaman PSA değerlerine bakılmaksızın, PRL gibi öznel olan muayene yöntemindeki veya TRUS'da görülen şüpheli lezyonların varlığına göre karar verildiği göz önüne alınırsa yaşanan ikilem daha belirgin olarak ortaya çıkar. Bilhassa düşük PSA aralıklarında tanı konan kanserlerin klinik açıdan önemli olmalarının tartışılması bir yana, belli bir oranına yapılan testlerdeki verilere göre tanı konmadığı da bir gerçektir.

Vis ve arkadaşları tarama çalışmalarında bazı kanserlere tesadüfen tanı konduğunu ileri sürmüşler ve bu kanserleri şu şekilde tanımlamışlardır:

1. PRL veya TRUS'ta şüphelenilen bölgenin aksi tarafında kanser bulunması
2. Radikal prostatektomide kanser volümünün <0.5 cc olması
3. Biyopsi yapılan korda kanser saptanmamışken, alınan diğer kordlarda kanser olması (50).

Araştırmacılar, PRL, PSA tayini ve TRUS'la

yaptıkları tarama çalışması sonucunda düşük (0-3.9 ng/ml) PSA aralığında 40 kişide şüpheli PRL bulgusu, 39 kişide ise şüpheli TRUS sonucunda toplam 117 erkekte kanser tanısı koymuşlardır. Ancak bu kanserlerin 31'i şüphelenilen tarafın aksi tarafında çıkmıştır. Tesadüfen yakalanan kanserler PRL için 15/0 (%37), TRUS için 13/39 (%33)'dür. Çalışmanın ikinci aşamasında tanı konulan hastaların 75'ine yeniden biyopsi yapılmış ve %32'sinde aynı tarafta kansere rastlanmamıştır. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen 49 hastanın %27-63'ünde, 3.0 ng/ml'den düşük PSA aralıklarında tümör volümü 0.5 cc'den az bulunmuştur. Düşük tümör volümlü hastalar daha çok total PSA değerleri <2.0 ng/ml olan hastalardır.

Bu çalışma prostat kanserinin felsefi yönünü ve PSA'nın getirdiği ikilemi tam anlamıyla ortaya koymaktadır. Bugüne dek tarama çalışmalarının prostat kanserinde mortaliteyi azalttığını kanıtlayan randomize bir çalışma yapılmamıştır. Durum böyleyken, Amerikan Kanser Derneği ve AUA elli yaşın üzerindeki erkeklere şikayetlerine bağlı olmaksızın PSA tetkiki yapılmasını önermekte, Kanada Üroloji Derneği ve Avrupa'daki bazı merkezler ise buna karşı çıkmaktadırlar (51-53). Düşük PSA aralıklarında tanı koymanın yararı, total PSA değeri <3 ng/ml, tümör volümü en az 0.5 cc olan ve radikal prostatektomi yapılan bir hastanın total PSA>4 ng/ml olduğunda tanı konan, aynı tümör volümlü ve gleason skorlu ve radikal prostatektomi ile tedavi edilen bir hastadan daha uzun yaşamasıyla kanıtlanabilir. Bunun aksinin geçerli olduğu durumlarda, yani çok düşük PSA değerinde ama 55 yaşındayken tanı konularak tedavi edilmiş ve 75 yaşına kadar yaşamış hasta, PSA>4 ng/ml olduğunda ama 65 yaşında tanı konuyor aynı tedaviyi görüyor ama yine 75 yaşında ölüyorsa, tarama çalışmalarının mortaliteyi azaltmaya hiçbir katkısı olmadığı gibi morbiditeyi de arttırdığı söylenebilir.

Schroder'da düşük PSA aralıklarında PRL ve TRUS'un artı öngörülmesi değerlerinin %9.7 olduğunu ve günümüzdeki tarama yöntemlerinin bu aralıklardaki önemli kanserleri yakalamakta yetersiz olduğunu ileri sürmüştür (54) Tabii Vis'in çalışmasında gözden kaçırılmaması gereken bir nokta, düşük PSA aralığında yardımcı test olarak PRL ve TRUS'un kullanılmasıdır; bu çalışmada yanıtı bilinmeyecek olan soru, şayet serbest PSA veya PSA dansite kullanılsaydı, aynı oranda tesadüf kanser tanısı konacak mıydı sualidir. Buraya kadar irdelenen diğer çalışmalara bakıldığında, yanıt büyük olasılıkla diğer PSA türevleriyle daha ciddi kanserlerin yakalanacağı yönünde olacaktır ama tanı bölümünde de bahsedileceği gibi bilhassa serbest PSA'nın düşük PSA aralıklarında artı tanısız değeri fazla yüksek değildir.

Her ne kadar tarama çalışmalarının prostat kanseri mortalitesini azalttığı yönünde bulgu yoksa da, hasta semptomsuzken tanı konduğunda hastalığın yaşamı tehdit etmeyecek şekilde tedavi edilebilir olduğu yönünde veriler vardır, bu verilerden biri de tümörün histopatolojik yapısıdır. Krumholtz ve arkadaşları tarama sonucunda tanı koydukları PRL bulgusu normal ve total PSA düzeyi 2.6-4.0 ng/ml ve 4.1-10 ng/ml ve hepsi T1c evresinde olan hastaların radikal prostatektomi piyeslerini karşılaştırdıklarında iki grup arasında klinik olarak önemsiz tümör oranında bir fark bulmazlarken, <4.0 ng/ml aralığında organa sınırlı tümör oranının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (%88 vs %63, p=0.001) (55). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık cerrahi sınır negatifliği, ortalama tümör volümü ve ortalama tümör yüzdesi için de geçerlidir. Total PSA<4.0 ng/ml olduğunda ortalama tümör volümü 1.1 cc'dir; bu bulgu Babaian'ın tümör volümü 1.5 cc'ye kadar olan hastalarda %32, daha fazla olanlarda ise %66 oranında ekstra prostatik hastalık saptandığı (56) verisiyle birleştirildiğinde, düşük PSA aralıklarında tanı konan tümörlerde cerrahi kür şansının daha yüksek olduğu kesin olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, düşük tümör volümünün genelde düşük PSA aralıklarıyla koşut seyrettiği gerçeği bir yana bırakılırsa, yukarıda belirtilen, bu şekilde erken tanının sağkalım süresini uzatıp uzatmadığı sorusunun yanıtının henüz verilemediği, veya düşük PSA aralıklarında kanserlerin ileride semptomaya yol açıp açmayacaklarının bilinmediğinin göz ardı edilememesi gerekir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalara bakıldığında, PSA ile yapılan taramaların tanı konan organa sınırlı kanser sayısını arttırdığı, rektal muayenenin ise tanı konan kanser adedini anlamlı bir şekilde arttırmadığı kesindir. Serbest PSA oranı, yaşa özgü PSA, PSA dansitesi, PSA transisyonel zon dansitesi gibi PSA türevlerinin kullanımı, gereksiz biyopsilerden olabildiğince kaçınılmasına ve tümörü organa sınırlıyken, başka bir deyişle kesin tedavi edilebilecek evredeyken yakalamaya yöneliktir.

Ancak burada, kesin tedavi edilebilecek tanısının üzerinde ayrıca durmak gerekir. Bugüne kadar tarama çalışmaları ile tanı konan ve "küratif" tedavi edilen hastalarda, hasta semptomatik olduğu zaman tanı konan ve tedavi olan hastalara göre prostat kanserine özgü sağkalımın daha iyi olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Prostat kanserinin erkeklerde en sık görülen malignite olduğu ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta ölüme yol açtığı gerçektir; ancak 55 yaşında, yirmi beş yıllık beklenen yaşam süresi olan bir erkeğin yaşamı boyunca %42

olasılıkla mikroskopik kanseri, %9.5 oranında klinik olarak tanı konabilen kanseri olacağı ve bunun da %2.9 oranında kanser nedeniyle ölüm riski taşıdığı gösterilmiştir (57,58). 60 yaşında tanı konan birinde takip eden on ve on beş sene içinde kanserden ölüm riski %5.8 ve %11.1'ken, aynı sürelerde diğer nedenlerden ölüm riski %19.6 ve %32.6'dır (59). 55 yaşındaki kişiye total PSA normal sınırlar içindeyken ve PRL ve TRUS'da şüpheli bir lezyon yokken salt diğer PSA türevlerinden şüphelenerek kanser tanısı koymak ve tedavi uygulamak, bu kişi altmış yaşına geldiğinde PSA>4.0 ng/ml olduğunda aynı tedavi yapılabilecek ve benzer sağkalım sonucu alınacaksa, morbiditeyi artırıcı olacaktır.

Tarama çalışmalarının getirdiği diğer bir ikilem de küratif tedavi olarak nitelendirilen radikal prostatektomiden kaynaklanmaktadır. Hemen tüm araştırmacılar, herhangi bir hastalıkta taramanın sadece o hastalığın sağkalım süresini uzatacak kesin bir tedavisi varsa yapılmasını önermektedirler; bu prostat kanseri için geçerli değildir. İskandinav ülkelerinde yürütülen izlem politikası çalışmasının bildirilen ara sonuçlarında izlem kolundak hastaların %8.9'unda, radikal prostatektomi yapılanların %4.6'sında (p=0.02) prostat kanseri nedeniyle, sırasıyla %8.9 ve %10.6 hastada da diğer nedenlerden ölüm olduğu bildirilmiştir (60). Çalışmada takip süresinin kısa olması radikal prostatektomi izleminden üstündür sonucuna kesin olarak varmayı olanaksız hale getirmektedir. Dolayısıyla, organa sınırlı evrede tanı konan hastayı bilgilendirirken radikal prostatektomi, radyoterapi ve izleme ilgili olarak ürologların söyleyebilecekleri, kümülatif olarak toplanan verilerden ve rakamlardan öteye gidememektedir. Her ne kadar tarama çalışmaları erken tanıyı beraberinde getiriyorsa ve bunun da artı sağkalım süresine dönüşeceği umuluyorsa da, çalışmaya alınan kişilerin yaş gruplarındaki geniş yayılımı (50-80), beraberinde başka bir sorunu doğurmaktadır: on sene içinde kanserden ölüm riski %5.7, diğer nedenlerden ölüm riski %52.3 (59) olan birine semptomsuzken, tarama sonucunda metastatik kanser tanısı konduğunda, hasta öldüğü zaman ölüm nedeni olarak prostat kanseri belirtilmektedir. Ancak olasılıkla bu hastaya tanı konmasaydı, hasta belki diğer nedenlerden ölecekti.

Ülkemizde tarama adı altında çalışma yapılmıyor olsa da, ürologların çoğunun aile anamnezi olanlarda 40-45, diğer kişilerde de 50 yaş itibarıyla, hastanın yakınmalarına bağlı olmaksızın total ve serbest PSA testini birlikte istediği bilinmektedir. Serbest PSA'nın tanıda gereksiz kullanımı tarafımızdan daha önce yayınlanmıştı, tanı bölümünde buna geniş kapsamlı olarak değinilecektir. Ancak yine ülkemizde yapılan uy-

gulama, bilhassa düşük PSA aralıklarında, PRL normal olsa bile, merkezlerin ve ürologların kendi deneyimlerine göre belirledikleri serbest PSA oranına göre TRUS biyopsi yapmalarıdır, PSA dansitesinin biyopsi kararını belirlemede kullanıldığı sınırlı merkez vardır. Buradaki felsefi nokta, TRUS istenen her hastaya biyopsi yapılması gerekip gerekmediğidir, diğer bir deyişle, TRUS'da şüpheli lezyonu olmayan kişilerden de biyopsi alınmalı mıdır? Bunun yanıtı, üroloğun amacının olabildiğince düşük PSA aralığında kanser tanısı koymak mı, yoksa düzenli bir takiple, PSA>4.0 ng/ml olduğunda hastaya, kanser hâlâ organa sınırlı evrede iken tanı konabileceği gerçeğinden hareketle, gerek TRUS'un gerekse radikal prostatektominin morbiditesini azaltacak bir yaklaşımda bulunmak mı olduğuyula ilintilidir.

Kanımcı, bu bölümde irdelenen değişik çalışmalardan çıkabilecek en net sonuç, tarama çalışmaları ile daha fazla organa sınırlı kansere tanı konduğu, düşük de olsa bunların bir bölümünün klinik açıdan önemli olmayan kanserler olduğu, biyopsi kararını vermede yaşa özgü PSA ve PSA dansitesinin de serbest PSA oranı kadar göz önüne alınması gerektiği ancak tarama sonucunda tanı konularak tedavi edilen olguların sağkalım sürelerinin, PSA 4.0-10.0 ng/ml arasında tanı konulan kişilerin yaşam sürelerinden daha iyi olduğu yönünde veri olmadığıdır.

Kaynaklar

1. Franks LM: Latency and progression in tumors: the natural history of prostatic cancer. *Lancet* 1: 60, 1956
2. Dhom G.: Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol* 106: 210, 1983
3. Optenberg SA, Thompson IM.: Economics of screening for carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Amer* 17:719,1990
4. Johansson ED, Adami HO, Anderson SE ve ark.: High 10-year survival rate in patients with early untreated prostate cancer. *JAMA* 267:2191,1992
5. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS ve ark.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *Cancer* 72:310,1993
6. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC ve ark.: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 269:2650, 1993
7. Walsh PC: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 150:1330, 1993
8. Catalona WJ, Smith DJ, Ratliff TL ve ark.: Pathologic staging of cancers detected by screening. *JAMA* 270:948, 1993
9. Andriole G, Catalona WJ: The case for aggressive diagnosis and therapy of localized prostate cancer. *k; Principles and practice of genitourinary oncology*, Raghvan D, Scher H, Leibel S, Lange P (ed) s. 457, 1997
10. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW: Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 141:1136, 1989

11. Cooner WH, Mosley BR, Rytherford CL ve ark.: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 413:1146, 1990
12. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL ve ark.: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New Eng J Med* 324:1156,1991
13. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J ve ark.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 147:841, 1992
14. Ercole JL, Lange PH, Mathisen M ve ark.: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostate cancer. *J Urol* 138: 1181,1987
15. Stamey TA, Kabalin NJ, McNeal JE ve ark.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141:1084, 1989
16. Labrie F, Dupont A, Suburu R ve ark.: Serum prostate specific antigen as a pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 147: 846, 1992
17. Catalona JW, Richise JP, Ahmann FR ve ark.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6330 men. *J Urol* 151:1283, 1994
18. Scardino T, Weaver R, Hudson MA: Early detection of prostate cancer. *Hum. Path.* 23:211, 1992
19. Vallencien G, Prapotnich D, Veillon B ve ark.: Systematic prostate biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* 146:1308, 1991
20. Colberg JW, Smith DC, Catalona W ve ark.: Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng/ml. *J Urol* 149: 507, 1993
21. Hammerer P, Loy V, Dieringer J ve ark.: Prostate cancer in nonurological patients with normal prostates on digital rectal examination. *J Urol* 147:833, 1992
22. Bangma CH, Rietbergen J, Schoreder F.: Prostate specific antigen as a screening test. The Netherlands experience. *Urol Clin North Ame.* 24:307,1997
23. Mettlin C, Lee F, Drago J ve ark.: The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project, findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 67:2949, 1991
24. Törnblom M, Norming U, Adolfsson J ve ark.: Diagnostic value of percent free prostate-specific antigen: retrospective analysis of a population-based screening study with emphasis on men with PSA levels less than 3.0 ng/mL *Urology* 53:945, 1999
25. Ito K, Kubota A, Suzuki K ve ark.: Correlation of prostate specific antigen before prostate cancer detection and clinicopathological features: evaluation of mass screening populations. *Urology* 55:705, 2000
26. Ellis WJ, Etzioni R, Vessella RL ve ark.: Serial prostate specific antigen, free-to-total prostate specific antigen ratio and complexed prostate specific antigen for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 166:93,2001
27. Reissigl A, Bartsch M: Prostate specific antigen as a screening test. The Austrian experience. *Urol Clin North Ame* 24:315, 1997
28. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG ve ark.: Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 270:860,1993
29. Ito K, Yamamoto T, Kubato Y ve ark.: Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology* 56:278,2000
30. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF ve ark.: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 335:304,1996
31. Lin WY, Gu CJ, Kao CH ve ark.: Serum prostate-specific antigen in healthy Chinese men: establishment of age-specific reference ranges. *Neoplasma* 43: 103,1996
32. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH: The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J Urol* 153:1160,1995
33. Borer JG, Sherman J, Solomon MC ve ark.: Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J Urol* 159: 444, 1998
34. Bartscha G, Horningera W, Klockera H ve ark.: Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 58:417, 2001
35. Rierbergen JB, Krause R, Hoedemakeker RF ve ark.: Comparison of prostate specific antigen corrected for total prostate volume and transition zone volume in a population based screening study. *Urology* 52:237,1998
36. Makinen T, Tammela TJ, Hakama M ve ark.: Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng/ml: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol* 166:1339,2001
37. Catalona W, Antenor JV, Roehl KA: Screening for prostate cancer in high risk population. *J Urol* 168:1980,2002
38. Uzzo PG, Pinover WH, Horwitz EM ve ark.: Free prostate specific antigen improves prostate cancer detection in a high risk population of men with a normal PSA and a digital rectal examination. *Urology* 61:754, 2003
39. Carlson GD, Calvanese CB, Childs SJ: The appropriate lower limit for the percent free prostate specific antigen reflex range. *Urology* 52:450, 1998
40. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DW ve ark.: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6-4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277:1452,1997
41. Hugosson J, Aus G, Lilja H ve ark.: Prostate specific antigen based biennial screening is sufficient to detect almost all prostate cancers while still curable. *J Urol* 169:1720, 2003
42. Karakiewicz PI, Bazimet M, Aprikian AG ve ark.: Outcome of sextant biopsies according to gland volume. *Urology* 49:55, 1997
43. Carter HB, Epstein JI, Chan DW ve ark.: Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable cancer. *JAMA*, 277: 1456, 1997
44. Zackrisson B, Aus G, Lilja H ve ark.: Follow up of men with elevated prostate specific antigen and one set of benign biopsies at prostate cancer screening. *Eur Urol* 43:327,2003
45. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE ve ark.: Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *J Urol* 167:103, 2002
46. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL ve ark.: Serum prostate antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 53:5821,1999
47. Stamey TA, Yemoto CE: Examination of 3 molecular forms of serum PSA in distinguishing biopsy negative from biopsy positive men: relationship to transitional zone volume. *J Urol* 163:119,2000
48. Stamey TA, Raimondo M, Yemoto C ve ark.: Effect of aging on morphological and clinical predictors of prostate cancer progression. *The prostate* 2:157, 2000
49. Schmid H, McNeal JE, Stamey TA: Observations on the doubling time of prostate cancer: the use of serial prostate specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 71: 2031,1993
50. Vis AN, Krane R, Roobol M ve ark.: Serendipity in detecting disease in low prostate-specific antigen ranges. *BJU* 89:384, 2002
51. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. *Cancer J Clin* 51: 38, 2001
52. Carroll P, Coley C, McLeod D ve ark.: Prostate-specific antigen best practice policy - Part I. Early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 57: 217,2000
53. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa, Ont: Canada Communication Group, 1994
54. Schroder F, van der Cruisjen Koeter I, de Konning HJ ve ark.: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 163:806,2000
55. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG ve ark.: Prostate specific antigen cutoff of 2.6 ng/ml for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 60:469, 2002
56. Babaian R, Troncoso P, Schellhammer LC ve ark.: Tumor volume and prostate specific antigen: implication for early detection and defining a window for curability. *J Urol* 154:1812,1995
57. Whitmore WF: Localized prostate cancer: management and detection issues. *Lancet* 343:1263,1994
58. Goerge NJR: Natural history of prostate cancer managed by conservative therapy alone. *Lancet* 337:394
59. Nicholson PW, Harland SJ: Survival prospects after screen-detection of prostate cancer *BJU* 90:686,2002
60. Holmberg L, Bill-Axelsson ve ark.: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *J Urol* 169 (4), abstract 689,2003