

EAU ve AUA kılavuzluğunda prostat kanseri, tarama ve tanı 2013 güncellemesinin değerlendirilmesi ve pratik sonuçları

Prostate cancer, screening and diagnosis according to EAU and AUA 2013 updates and practical considerations

Dr. Tümküt Doğanca¹, Dr. Can Öbek²

¹Suluova Devlet Hastanesi, Amasya

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu derleme yazısında güncellenen EAU kılavuzu eşliğinde prostat kanseri taramasındaki yeni bilgiler ve tanı yöntemleri irdelenecek, klinik uygulamaya yansımaları tartışılacaktır.

Bulgular ve Sonuç: Prostat kanseri, yüksek insidansı nedeniyle önemli bir tıbbi sorundur ve tarama ile hastalığa bağlı ölümlerin ve yaşam kalitesindeki bozulmaların azaltılması güncel ve önemli bir hedef olarak tartışılmaktadır. Tarama bu hedefleri sağlayabilmektedir; ancak bunun bedeli gereğinden fazla tanı ve tedavidir. Bu nedenle kimin ve nasıl taranması gerektiği konusunda güncel kılavuzların dikkatle takibi gerekmektedir. Prostat kanseri taraması kararı verilmeden önce, taramanın yararları ile beraber muhtemel riskleri hastaya etraflıca izah edilmeli ve hastanın bilgilendirilmiş onamının sağlanmasına özen gösterilmelidir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, tarama, tanı

İletişim (✉): tunkutdoganca@gmail.com

Prostat kanseri Avrupa'da en sık rastlanılan solid tümördür (insidansı 214/1000) ve kanserden ölümlerde ikinci sıradadır(1). Prostat kanserinin ileri yaşlarda görülme sıklığının artması ve uzayan yaşam süresi hastalığın prevalansını gercel olarak artırmakta, dolayısıyla hastalığa dair tanı yöntemlerinin güvenilirliği önem kazanmaktadır (2).

Bu yazıda güncellenen Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzu doğrultusunda prostat kanserine yönelik tarama ve tanı yöntemlerinden bahsedilecek, ayrıca aynı konulardaki Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzundaki güncellemelere de değinilecektir.

Risk faktörleri

Tarama başlığı altında değinileceği üzere, tarama kararı verilirken kişilerin prostat kanseri açısından risk faktörlerini taşıyıp taşımadıkları önem göstermektedir.

Prostat kanseri gelişimi için risk faktörleri iyi tanımlanmamış olmakla beraber başlıcaları şunlardır;

ABSTRACT

Purpose: This review article aims to evaluate new information on prostate cancer screening, diagnosis and clinical considerations according to next updated EAU and AUA guidelines.

Conclusion: Due to high incidence of prostate cancer and with the purpose of reducing prostate cancer mortality as well as increasing quality of life in prostate cancer patients, screening has become a very important health issue. Screening appears to accomplish the abovementioned tasks; but at the cost of a high rate of over-diagnosis and over-treatment. Therefore, current guidelines should be meticulously followed regarding whom and how to screen. Patients should be thoroughly informed on screening and its consequences. Patients' participation is of paramount importance on the decision to screen.

Key words: Prostate cancer, screening, diagnosis

-ileri yaş,
-ırk,
-aile öyküsü

Birinci derecede akrabada hastalığın bulunması ile hastalık riski iki katına çıkmakta, iki veya daha fazla birinci derecede akrabada hastalığın bulunmasıyla bu oran 5-11 kat arasında artış göstermektedir

“Prostat kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %9’unda hastalık kalıtsal özellik göstermektedir (Üç ya da daha çok akrabada hastalığın tespiti veya en az iki akrabada hastalığın 55 yaşından önce tanı alınmış olması). Kalıtsal özellik gösteren prostat kanseri olgularında hastalık spontan olgulara göre daha erken tanı almaktadır”

“Prostat kanseri taramasından söz edilirken, tarama yapılacak grup henüz hastalığın klinik ve/veya radyolojik olarak herhangi bir semptom göstermediği sağlıklı erkek popülasyondur.”

(3). Prostat kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %9’ unda hastalık kalıtsal özellik göstermektedir (Üç ya da daha çok akrabada hastalığın tespiti veya en az iki akrabada hastalığın 55 yaşından önce tanı almış olması). Kalıtsal özellik gösteren prostat kanseri olgularında hastalık spontan olgulara göre daha erken tanı almaktadır (6-7 sene) (3).

İrksal özellikler hastalığın sıklığını etkilemekle beraber, aynı ırktan fakat farklı bölgelerde yaşayan insanlarda hastalık sıklığının yaşanılan bölgeye uyum göstermesi eksojen etkilerin önemine işaret etmektedir. Hastalığın etiolojisinde önemli olabilecek etkenlerin başlıcaları; beslenme tarzı, cinsel davranış, alkol tüketimi, ultraviyole ışınlar maruziyet ve kronik enflamasyon olarak sıralanmaktadır (4).

Yaşam tarzı değişikliği ile prostat kanserine karşı korunma sağlanabildiğini gösteren yüksek kanıt düzeyli herhangi bir randomize prospektif çalışma yoktur. Kanserden korunmaya yönelik E vitamini ve Selenyum

“EAU ve AUA kılavuzlarında referans alınan başlıca çalışmalar prostat kanserinin prostat spesifik antijen (PSA) değeri (sadece PSA, veya ek olarak prostat muayenesi) ile taranması üzerinedir ve kanser taraması için henüz kabul görmemiş diğer yöntemlerden (PSAizofomları, PCA3, görüntüleme yöntemleri vb.) bu yazıda tarama yöntemi olarak bahsedilmemiştir.”

kullanımını araştıran prospektif randomize SELECT çalışmasının sonuçları selenyum kullanımının prostat kanserine karşı koruyucu etki sağlamadığını, E vitamini kullanan grupta ise 7 yıllık takip sonunda kanser sıklığının artmış olduğunu göstermiştir (5).

Tarama ve Erken Tanı

Prostat kanseri taramasından söz edilirken, tarama yapılacak grup henüz hastalığın klinik ve/veya radyolojik olarak herhangi bir semptom göstermediği sağlıklı erkek popülasyondur. Her tarama programında olduğu gibi, prostat kanserine yönelik tarama politikasında da başlıca amaçlar şunlardır;

1. Prostat kanserine bağlı ölümleri azaltmak,
2. Hastalık nedeniyle yaşam kalitesindeki olumsuz etkilenmelerin önüne geçmek

Başlıca amaç ölümlerin azaltılması olduğu için, hastanın hayatı boyunca klinik olarak sessiz kalacak, yaşam kalitesinde sorun yaratmayacak kanserlerin yakalanması öncelikli amaç değildir ve bu yazının devamında tartışılacağı üzere, tarama programlarında bu tip kanserlerin yakalanmasının azaltılmasına yönelik modifikasyonlar kılavuzların gündemindedir.

Aşırı-tanı (over-diagnosis), tarama ile tespit edilen, fakat kişinin yaşamı boyunca semptomsuz olarak kalacak kanserlerin yakalanması olarak tanımlanmaktadır.

EAU ve AUA kılavuzlarında referans alınan başlıca çalışmalar prostat kanserinin prostat spesifik antijen (PSA) değeri (sadece PSA, veya ek olarak prostat muayenesi) ile taranması üzerinedir ve kanser taraması için henüz kabul görmemiş diğer yöntemlerden (PSAizofomları, PCA3, görüntüleme yöntemleri vb.) bu yazıda tarama yöntemi olarak bahsedilmemiştir. Prostat muayenesinin tek başına yeterli bir tarama yöntemi olduğu gösterilememiştir ve PSA değeri ile birlikte değerlendirildiğinde yardımcı bir test olarak uygulanabilir.

Tarama programlarının kullanılmasıyla beraber gelişmiş ülkelerde prostat kanserinde mortalite azalırken, sağkalım sürelerinde de uzama sağlanmıştır(6). Hastalığın daha çok tanı alması ve gelişen tedavi yöntemlerinden bağımsız olarak, mortalitedeki düşme ve sağkalım süresindeki uzama daha az agresif tümörlerin daha sık yakalanıyor olması nedeniyle olabilir. Bazı çalışmalarda tarama ile mortalite oranlarının düştüğü rapor edilmişse de, PSA taraması ile prostat

kanserine bağlı ölümlerin azaldığına dair kesin bir kanıt hala yoktur (7).

Tarama uygulanması ve sonuçları konusunda Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) ve İngiltere arasındaki farklılıklar dikkat çekicidir. A.B.D.’ de PSA ile tarama programı 1980’lerin sonu 1990’ların başında yaygınlaşmıştır. Prostat kanserine bağlı ölüm oranları bu tarihten itibaren düşüş göstermiş ve 2009 senesinde 1990lar’daki zirve değerine göre %40 oranında azalmıştır. İngiltere’de şu an bile rutin bir tarama programı yoktur ve popülasyonun ancak %10’una tarama uygulanmaktadır; fakat A.B.D.’deki kadar olmasa da İngiltere’de de Prostat kanserine bağlı ölümler %12 oranında düşüş göstermiştir(8).

Prostat kanserinde taramaya dair önemli bilgilerimiz iki prospektif, randomize çalışmaya dayanmaktadır: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (Prostat, akciğer, kolorektal ve over kanser taraması; PLCO) (9) ve The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Prostat kanseri için Avrupa taraması çalışması; ERSPC) (10). (Kılavuzlar önerilerini sunarken bu iki çalışmaya ek olarak Stockholm, Norrköping, Quebec ve Göteborg çalışmalarını da kaynak almaktadır. Göteborg çalışması ERSPC çalışması ile farklı tasarımı olmasına rağmen, bu çalışma ile hastalarının büyük bir kısmını paylaşmaktadır)

PLCO çalışmasında hastalar (ABD’de 10 merkezde, toplam 76.693 hasta) yıllık PSA ve muayene kontrolü ile standart sağlık takibi arasında randomize edilmiştir. Yedi yıllık takip sonrası tarama yapılan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, prostat kanserine bağlı ölümden kayda değer bir düşüş saptanamamıştır (tarama grubunda 2.0/10.000, kontrol grubunda 1,7/10.000 ölüm) (9).

ERSPC çalışmasında ise yedi ülkeden 55-69 yaşları arasında toplam 162,243 erkek 4 yılda bir yapılan PSA taramasına veya tarama yapılmaması kollarına randomize edilmiştir. Dokuz yıllık takip sonunda tarama grubunda %8,2 olan prostat kanseri insidansı, kontrol grubunda %4,8 olarak saptanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tarama grubunda prostat kanserine bağlı ölüm RR (rate ratio) değeri 0,80 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda, her 1 prostat kanserine bağlı ölümün engellenmesi için 48 hastaya tedavi uygulanması, ve 1410 erkeğe tarama yapılması gerektiği hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, tarama uygulanması prostat kanserine bağlı ölümleri %20 oranında azaltmaktadır; fakat beraberinde aşırı-tanı (over-diagnosis) riskini de beraberinde getirmektedir (10).

“Çalışmalarda tarama ile erken tanı koyma avantajı saptanan kanserler büyük oranda düşük evrede ve grade’de tümörlerdir. Bu durum, tarama programına alınacak hastaların ilk PSA değerlerine göre seçilmesi ve tarama protokollerinin yine bu değere göre geliştirilmesi fikrini desteklemektedir.”

PLCO çalışmasında gruplar arasındaki yüksek kontaminasyon düzeyi (örneğin PSA takibi yapılmayan hastaların çalışma protokolü dışında PSA tahlili yaptırarak kontrol grubunun bozulması) ve biyopsi uyumunun düşüklüğü, çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir.

ERSPC’ninGöteborg ayağında (20.000 erkek), 14 yıllık takipte prostat kanserine bağlı ölümlerin tarama ile %50 oranında azaltılabildiği bildirilmiş, fakat aşırı-tanı sorunu bu çalışmanın sonucunda da kendini göstermiştir. Çalışma sonucunda 1 hastada prostat kanserine bağlı ölümü engellemek için 12 hastada tanı koyulması, 293 hastada tarama yapılması gerektiği görülmüştür(11). Bu sayılar ERSPC sayılarından çok daha olumludur vetaramanın yaygın olarak kullanıldığı diğer kanserlere yakındır.

ERSPC çalışmasında sağkalım yararının görülmesi için 10-15 yıllık bir takibin gerektiği hesaplanmış, bu avantajın tarama grubundaki metastatik hastalıkların %41 oranında engellenmiş olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (10).

Çalışmalarda tarama ile erken tanı koyma avantajı saptanan kanserler büyük oranda düşük evrede ve grade’de tümörlerdir. Bu durum, tarama programına alınacak hastaların ilk PSA değerlerine göre seçilmesi ve tarama protokollerinin yine bu değere göre geliştirilmesi fikrini desteklemektedir.

NationalCancerDatabase’e göre PSA taraması ile ilerlemiş prostat kanseri vakalarında azalma meydana gelmiş ve 1990’dan itibaren prostat kanserine bağlı ölüm neredeyse yıllık başına %1 oranında azalma göstermiştir (12).

Hastalığın insidansı artarken, hastalığa bağlı ölümlerdeki düşüş sadece rutin tarama uygulamasına ve tanı yöntemlerinin gelişmişliğine bağlı olmayabilir. Tarama yapılan popülasyondaki artışla, daha erken evrede tümörlerin haricinde daha az agresif karakterdeki tümörlerin de tanı alması istatistiksel olarak hastalığın insidansını arttırırken, ölüm oranlarının da düşmesine neden olmuş olabilir. Fakat hastalarda ölüme veya yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmayacak tümörlerin tarama ile yakalanmasının pratikte bir yararı olduğu söylenemez.

Her iki çalışmada da kanıt düzeyini düşüren ve kesin yargıya varmamızı engelleyen eksiklikler vardır. Öncelikle çalışmalarda farklı tarama protokolleri uygulanmıştır (PSA ve prostat muayenesi, taramada biyopsi uygulanması, uygulandığı durumlarda biyopsi için kabul edilen eşik PSA düzeyindeki farklılıklar). Ayrıca çalışmalarda taramadaki zaman aralıkları (yıllık, 2 yılda bir, 4 yılda bir) farklılık göstermektedir. Her iki çalışmada da gruplar arasındaki kontaminasyon yüksek miktarda olmuştur ve bu durum ölüm oranlarındaki yakın değerlere sebebiyet vermiş olabilir. Ayrıca çalışmaların hiçbiri PSA taramasının genel sağ kalım üzerine etkisini araştırmak üzere dizayn edilmemiştir.

Bu iki büyük çalışmanın sonuçları doğrultusunda EAU kılavuzu iki önemli soru sormaktadır;

1. Tarama hangi yaşta başlamalıdır ?
2. PSA (ve muayene) taramasında zaman aralıkları ne olmalıdır ?

EAU kılavuzunun bu soruya cevabı ilk PSA ölçümünün 40 yaşında uygulanması, eğer bu yaşta tespit edilen değer ≤ 1 ng/ml ise, bir sonraki ölçümün 8 yıl sonra yapılabileceği yönündedir. 40 yaşındaki PSA değeri >1 ng/ml olan hasta grubu için uygun bir tarama aralığı belirtilmemekle beraber, bu ilk ölçüm değerinin yüksekliğine göre karar verilmesi önerilmektedir. (10) AUA paneli yaş aralığından bağımsız olarak, tarama uygulanacak erkeklerde PSA ölçümünün her yıl yapılması yerine 2 yılda bir yapılmasının, tarama ile hedeflenen sağ kalım ve yaşam kalitesinin korunması avantajlarını sağlarken, aşırı-tanı’ya bağlı risklerinve yalancı-pozitif sonuçlarında azaltılacağını savunmaktadır (13).

EAU kılavuzu 75 yaş üzerindeki erkeklerde tarama yapılmasını önermemektedir(14).

AUA kılavuzu ise önerilerini yaş gruplarına göre sınıflandırmaktadır; fakat 55-59 yaş arasındaki erkekler haricindeki gruplar için önerilerin kanıt düzeyi düşük olarak belirtilmiştir.

(55-69 yaş arası için kanıt düzeyi ‘orta’dır, bu durumun başlıca sebebi özellikle ERSPC çalışması ile değerlendirme grubunun bu yaş aralığındaki yoğunluğudur.)

<40 yaş

Hastalığın bu yaş grubundaki prevalansının düşük olması, bu yaş grubunu hedef alan bir çalışmanın yapılmamış olması ve tarama ile yakalanacak klinik olarak önemsiz kanserler ile bu hastaların tedavisinden kaynaklanabilecek yan/zararlı etkiler göz önünde bulundurulduğunda, AUA paneli bu yaş grubundaki erkekler için tarama önermemektedir.

40 -54 yaş

Çalışmalarda bu yaş grubuna dair verilerin azlığı ve sağkalım avantajının gösterilememiş olması, panelistlerin aşırı-tanı ihtimaline karşı çekinceleri nedeniyle, bu yaş aralığında bilinen risk faktörlerinin (aile öyküsü, ırk) yokluğunda, AUA paneli rutin tarama uygulanmasını önermemektedir.

Bu yaş grubunda risk faktörlerinin varlığı halinde taramadan fayda görülebileceği bildirilmekte, tarama kararı alınırken hastaya taramanın muhtemel yarar ve zararlarının açıklanması gerektiği belirtilmektedir.

Daha önce belirtildiği gibi bu önerinin de kanıt düzeyi düşüktür.

55 - 69 yaş

Bu yaş aralığında AUA paneli hastaların tarama konusundaki bilgilendirilmelerini takiben tarama uygulanmasını önermektedir.

≥ 70 yaş

AUA paneli bu yaş grubunda veya yaşam beklentisi 10- 15 yıldan kısa olan hastalarda sağkalım avantajı gösterilemediğinden rutin tarama yapılmasını önermemektedir. Elbette 70 yaş üstünde sağlık durumları iyi olan hastalarda, hastanın bilgilendirilmesini takiben hasta bazında karar alınması uygun olacaktır.

70 - 75 yaş arasındaki hastalarda PSA değerinin <3 ng/ml saptanması halinde takibe güvenle son verilebilir (13).

Tarama uygulamasına karar verilirken aşırı-tanı ihtimali yanısıra, taramanın kendisinin de potansiyel bir risk oluşturduğunu unutmamak gerekir. Bir çalışmada prostat kanseri

“Tarama uygulamasına karar verilirken aşırı-tanı ihtimali yanısıra, taramanın kendisinin de potansiyel bir risk oluşturduğunu unutmamak gerekir.”

tanısı alan hastalarda meydana gelen psikolojik gerilim ile intihar ve kardiyovasküler olaylarda artış arasında ilişki saptanmıştır (15). Hastalara taramanın muhtemel sonuçlarını anlatmak, onların kararını etkileyebilmektedir. Cochranearşivindeki PSA taraması ile ilgili 11 çalışmanın sonucunda, hastaların PSA ve tarama hakkında bilgilendirilmelelerinin ardından %15 oranında taramadan vazgeçmiş oldukları görülmektedir (fakat bu çalışmalar PLCO ve ERSCP çalışmalarından önce yapılmıştır) (16).

Tarama yapılması için kişinin bilgilendirilmesi, karar verme sürecine katılımı ve onamı

AUA kılavuzu, hastalara tarama uygulamasından önce, tarama ile muhtemel aşırı-tanı riski, tarama sonucunda yüksek PSA değeri nedeniyle başvurulacak biyopsi işlemi ve kanser tanısı halinde uygulanabilecek tedavi yöntemleri ile, bunların riskleri gözönünde bulundurulduğunda, hastaların tüm bu süreç hakkında detaylı şekilde bilgilendirilmelerini önermektedir.

Bu bilgilendirme doğrultusunda; tarama programının mortalite üzerine muhtemel olumlu etkileri, PSA yüksekliği saptandıktan sonraki seçeneklerin neler olduğu, tarama ile yalancı-pozitif ve yalancı-negatif sonuçların sıklığı, gerekebilecek ek testler, ve taramanın muhtemel zararları (hastanede yatış, biyopsi, sepsis) ihtimalleri hastaya anlatılmalıdır.

AUA paneli PSA testi uygulanmadan önce hastaya şu bilgilerin verilmesini uygun görmektedir;

- Prostat kanserinden genel ölüm riski %3'tür. Prostat kanseri tanısı alan pekçok erkekte çok azı bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir.
- Hiçbir tarama testi mükemmel değildir. PSA testi düşük özgüllüğü nedeniyle yalancı-pozitiflik oranı yüksek bir testtir.

- PSA düzeyi kanser harici sebeplerle yüksek olabilir. Yüksek PSA düzeylerinin %20'si 1 yıl içinde normal değerlere düşüş göstermektedir.
- Prostat biyopsisi ve kanser tedavisinin ölüm dahil riskleri bulunmaktadır.

Tanı

Prostat kanseri tanısı biyopsi veya iyi huylu prostat büyümesi için yapılan ameliyat sonucunda elde edilen prostat dokusundakarsinom hücrelerinin histolojik olarak gösterilmesiyle konur. Biyopsiye yönlendirilecek hastaların seçimi PSA değeri ve muayene bulgusuna, nadiren detransrektal ultrasonografi görüntülemesine dayanılarak yapılmaktadır.

Prostat muayenesi

Prostat kanseri genellikle periferazonda yerleşim gösterdiğinden muayenebulgusu önemli olabilmektedir. Hastaların %18'inde prostat kanseri tanısı PSA değerinden bağımsız olarak muayene bulgusunun yönlendirmesi ile koyulmaktadır (17). Şüpheli muayene bulgusu prostat biyopsisi için kuvvetli bir kriterdir ve genellikle daha agresif histoloji (Gleason \geq 7) ile ilişkilidir (18).

PSA

PSA kallikrein benzeri serin proteaz olup, büyük oranda prostatın epitelyal hücrelerinde sentezlenmektedir. PSA organa spesifiktir fakat kansere spesifik değildir. Prostatın benign büyümesi veyaenflamasyonu kan PSA düzeyini artıran kanser dışı durumlardır. PSA'nın prostat muayenesinden daha iyi bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır (19).

PSA ölçümünde çeşitli kitler kullanılmaktadır ve bunlar arasında uluslararası bir kabul sağlanamamıştır. Bu yüzden hastaların PSA takiplerinde aynı kitin kullanılması, tercihen aynı merkezde yapılan ölçümlerin esas alınması önerilmektedir (20).

Kişide prostat kanserinin olmadığını kesinlikle gösterecek bir PSA düzeyi yoktur. PSA düzeyinin prostat kanserini öngörmedeki başarısını artırmak amacıyla PSA dansitesi, transizyonelzon PSA dansitesi, yaşa bağlı PSA düzeyi, PSA izoformlarının ölçümü gibi ek yöntemler kullanılmaktadır; fakat bu yöntemlerin hiçbirinin tek başına PSA kullanımı-na üstünlüğü gösterilememiştir.

Serbest/ Total (s/t) PSA oranı

s/t PSA oranı BPH ile kanser ayırımında en çok araştırılmış parametrelerden birisidir. Klinikte PSA değeri 4-10 ng/ml olan ve muayene bulgusu negatif hastalarda kanser riskini saptamak için kullanılmaktadır. s/t PSA oranı \leq 0.10 olan hastalarda prostat kanseri %56 oranında saptanırken, bu oran $>$ 0.25 olduğunda kanser oranı %8'e düşmüştür (21). f PSA düzeyinin ortam sıcaklığından kolay etkilenmesi, oda sıcaklığında ve 4 derecede dahi stabil olarak kalmaması, ayrıca ölçüm yöntemlerindeki çeşitlilik ve büyük prostatlardaki dilüsyonel hata nedeniyle kullanımı konusunda dikkat edilmelidir (22).

PSA velositesi PSAV, PSA ikilenme Zamanı (PSADT)

PSAV, PSA düzeyindeki yıllık artışı (ng/mL/yıl) PSADT, PSA düzeyinin iki katına çıkışına kadar geçen süreyi tanımlar.

Her iki değer de PSA düzeyine ek olarak kanser ihtimali hakkında bir bilgi sağladığı gösterilmemiştir.

PCA3

PCA3, prostat masajı sonrasında idrar sedimentinde tespit edilen ve ticari kitlerinin piyasaya çıkışıyla beraber sıklıkla kullanılmaya başlanan bir biyomarkerdir. PCA3 prostata-spesifik kodlayıcı olmayan mRNA düzeyi prostat kanseri hastalarında benign durumlara nazaran yükseklik göstermektedir. Mevcut çalışmalar eşliğinde PCA3'ün günümüzdeki klinik kullanımı ilk biyopsi sonucunda kanser saptanmayan hastalarda tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç duyulup duyulmayacağına tespitindedir (23). Yaygınlaşmasındaki öncelikli engel maliyet sorunudur.

Kullanımdaki belirteçlerden hiçbiri kanser şüphesi olan hastaya biyopsi yapılmasını engelleyecek kesinlikte öngörü sağlamamaktadır.

Transrektal ultrasonografi

Prostat kanseri klasik olarak periferazonda-kihipoekoik alanlar olarak görülebilmektedir, fakat güvenilirliği çok sınırlıdır (24).

Prostat biyopsisi

Prostat kanseri tanısı en sık biyopsi ile konulmaktadır. Biyopsi kararında öncelikli etkenler PSA düzeyi ve prostat muayene

“Prostat kanseri taraması kararı verilmeden önce, taramanın yararları ile beraber muhtemel riskleri de göz önünde bulundurulmalı ve hastanın bilgilendirilmiş onamının sağlanmasına özen gösterilmelidir. Prostat kanseri gibi heterojen bir hastalıkta doğru tarama programının uygulanması için kılavuzların verandomizeprospektif çalışmaların sonuçları dikkate alınmalı ve hasta bazında karar verilmelidir. ”

bulgusudur ve biyopsi kararının hasta bazında değerlendirilmesi gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre kalibrasyonu yapılmış olan kitlede PSA eşik değeri olarak 4 ng/ml yerine 3 veya 3,1 ng/ml değerinin kullanılmasının aynı duyarlılık ve özgüllük değerlerini yakaladığı gösterilmiştir (25).

Yüksek saptanan ilk PSA düzeyi biyopsi kararı aldırılmamalıdır. EAU kılavuzu, bir kaç hafta

sonra (ejekülasyon olmadan, kataterizasyon, sistoskopi, TUR gibi girişimler yapılmaksızın ve idrar yolu enfeksiyonu olmadığı kanıtlandıktan sonra) PSA ölçümünün tekrar edilmesini önermektedir (26,27).

Günümüzde prostat biyopsisi genellikle transrektal veya perineal yoldan ultrasonografi eşliğinde yapılmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleri de biyopsi işlemi sırasında kullanılabilir. Transrektal veya transperineal yoldan 18G iğne ile histopatolojik örneklemeye işlemin esasını oluşturur. Hacmi 30-40 ml olan prostat glandı için en az 10-12 örneklemeye yapılması önerilmektedir (28). Onikiden fazla yapılan ilk örneklemenin tanıya katkı sağladığı gösterilememiştir (28). Klasik olarak kinolon profilaksisi uygulanmaktadır ama artan kinolon direnci nedeniyle işlem öncesi rektalsürüntü ile kültür ve antibiyogram duyarlılık sonucuna göre uygun profilaksi ajanının seçilmesi fikri taraf bulmaktadır (29).

Tekrarlayan biyopsi ne zaman?

İkincil biyopsinin ilk biyopsiden ne kadar süre sonra yapılması gerektiğine dair kesin bir kanıt yoktur; fakat geçen süre arttıkça, kanser yakalama oranının da arttığı bilinmektedir (30).

Şu durumlarda biyopsinin tekrarı önerilmektedir;

- Artan ve/veya yüksek kalan PSA düzeyi
- Şüpheli prostat muayene bulgusu (31)
- Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) (31)

- Multipl odaklarda yüksek dereceli prostat ikintraepitelial neoplazi (HGPN) (30)

(Artık tek bir odakta HGPN tanısı biyopsi tekrarı için bir neden olarak kabul görmemektedir.) (32)

Tekrarlayan biyopsilerde, anterior yerleşimli tümörlerin tespiti için biyopsinin MR eşliğinde yapılması yardımcı olabilir (33).

Biyopsi işleminin tanı başarısında örneklemenin uygun yerden ve uygun sayıda yapılmasına ek olarak, alınan parçaların uzunluklarının da etkili olduğu gösterilmiştir (34,35). Biyopsi sonucunda karsinom odakları modifiye Gleason sistemine göre rapor edilmelidir. Biyopsi sonuçlarında ≤ 4 Gleason skorunun rapor edilmemesi gerekmektedir. Ayrıca her odakta kanserin oran (yüzde) ve uzunluk (mm) bilgilerinin de verilmesi gerekir. Tek bir odakta çok küçük (<1mm, <%1) karsinomun dahi rapor edilmesi şarttır (36).

Sonuç

Prostat kanseri taraması kararı verilmeden önce, taramanın yararları ile beraber muhtemel riskleri de göz önünde bulundurulmalı ve hastanın bilgilendirilmiş onamının sağlanmasına özen gösterilmelidir. Prostat kanseri gibi heterojen bir hastalıkta doğru tarama programının uygulanması için kılavuzların verandomizeprospektif çalışmaların sonuçları dikkate alınmalı ve hasta bazında karar verilmelidir.

Keynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71-96.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. Eur J Cancer 2010;46(4):765-81.
3. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. J Urol 2002;168(3):906-13.
4. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol 2012;4:1-11.
5. Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2011;306(14):1549-56.
6. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, et al. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. J Natl Cancer Inst 1996 Sep;88(17):1216-21.
7. Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. Cancer Causes Control 2007 Apr;18(3):279-85.
8. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL et al: Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. BMJ 2002; 325: 740.
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, et al., PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360:1310-9.
10. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al., ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360:1320-8.
11. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 2010 Aug;11(8):725-32. doi: 10.1016/S1473-2045(10)70146-7. Epub 2010 Jul 2.
12. Mettlin CJ, Murphy GP, Rosenthal DS et al: The National Cancer Data Base report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the US The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1998; 83: 1679.
13. Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL et al: Risk-based prostate cancer screening. Eur Urol 2012;61: 652.
14. Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop [abstract 1751]? J Urol 2008;174(Suppl.):600.
15. Fang F et al: Immediate Risk of Suicide and Cardiovascular Death After a Prostate Cancer Diagnosis: Cohort Study in the United States. JNCI 2010; 102: 307.
16. Stacey D, Bennett CL, Stacey D et al: Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 2011; CD001431.
17. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology 1993 Oct;42(4):365-74

18. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20
19. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283-90
20. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16
21. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA* 1998 May 20;279(19):1542-7
22. Stephan C, Lein M, Jung K, et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997 Jan;79(1):104-9
23. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *EurUrol* 2011 Nov;60(5):1045-54
24. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989 Mar;170(3 Pt 1):609-15
25. Stephan C, Köpcke T, Semjonow A, et al. Discordant total and freeprostate-specific antigen (PSA) assays: does calibration withWHOreference materials diminish the problem? *ClinChem Lab Med*2009;47:1325-31.
26. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May 28;289(20):2695-700
27. Stephan C, Klaas M, Muller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *ClinChem* 2006 Jan;52(1):59-64
28. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, KleijnenJ. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-12.
29. Cuevas O, Oteo J, La'zaro E, et al., Spanish EARS-Net Study Group. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of mofloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *JAntimicrobChemother* 2011 Mar;66(3):664-9
30. Merrimen JL, Jones G, Walker D, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-90
31. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-834
32. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan;173(1):70-2
33. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *EurRadiol* 2009 Feb;19(2):470-80
34. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002 May;59(5):698-703
35. Öbek C, Doğanca T, Erdal S, Erdoğan S, Durak H. Core length in prostate biopsy: size matters. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2051-5. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.075. Epub 2012 Apr 11.
36. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J SurgPathol* 2005 Sep;29(9):1228-42