

ÜROLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTA GURUBUNDA PROSTAT KANSERİ ERKEN TANISINA YÖNELİK ARAŞTIRMALARIN YERİ VE ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF DIAGNOSTIC STUDIES FOR EARLY DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER IN PATIENTS ATTENDING TO UROLOGY OUTPATIENT CLINICS

TARCAN, T., ÖZVERİ, H., BİREN, T., TÜRKERİ, L., AKDAŞ, A.,

ÖZET

Bu çalışmada, prostat kanseri erken tanısında kullanılan tanısal yöntemlerin etkinliğini araştırmak amacı ile 1993 ile 1995 yılları arasında polikliniğimize prostatizm semptomları ile başvuran 401 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. İkiyüzseksiz hastada prostat spesifik antijen (PSA) <4 ng/ml, ve parmakla rektal muayene (DRE) normal bulunarak bunlar PSA ve DRE ile yıllık izlemeye alınmışlardır. PSA değeri 4 ng/ml'den yüksek olan ve /veya DRE normal olmayan 193 hastadan ise transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biopsi alınmış ve 49' unda (%25) prostat kanseri saptanmıştır. Bu hastaların 22' sinde yapılan klinik değerlendirme sonucu prostat bezine sınırlı, 27' sinde ise metastatik ya da lokal ilerlemiş hastalık olduğu görülmüştür. Prostat bezine sınırlı gruptaki hastalardan 2' si izleme alınmış, 3' ü radikal radyoterapiye gönderilmiş, 17'sine radikal prostatektomi uygulanmıştır. Radikal prostatektomi uygulanan 9 hastada patolojik olarak T2 (pT2 N0), 8 hastada ise T3(pT3N0) evrede hastalık olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla, prostatizm semptomları ile polikliniğe başvuran hasta grubunda lokalize prostat kanser oranı %5 (22/401), patolojik olarak organa sınırlı hastalık oranı ise %2,2 (9/401) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, klinik değerlendirmede lokalize kanser olarak evrelendirilen hastaların % 47' sinde (8/17) patolojik incelemede prostat dışına taşan hastalık saptanması, radyolojik ve laboratuvar yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen, prostat kanseri erken tanısında sorunlarımız olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

To assess the effectiveness of diagnostic modalities in the early diagnosis of prostate cancer (PCa) a total of 401 patients who attended our outpatient clinic in the years 1993-1995 with the symptoms of prostatism were evaluated. One-hundred and ninetythree patients with PSA>4 ng/ml and or abnormal digital rectal examination (DRE) underwent transrectal ultrasonography (TRUS)-guided biopsies whereas 208 patients were found to have a PSA value less than <4 ng/ml and normal DRE and were included in a surveillance program where they were followed up with annual PSA and DRE. Prostate cancer was detected in 49 patients (25 %) who underwent biopsy. Clinically localized disease was found in 22 and metastatic or locally advanced disease in the remaining 27 patients. In the clinically localized group, 2 patients were included in a surveillance program, 3 patients were referred for radical radiotherapy and the remaining 17 patients underwent radical prostatectomy. In the radical surgery group, 9 patients were

ANAHTAR KELİMELE:Sistekomi
ortotopik üriner diversiyon, üriner enkontinans

KEY WORDS :Cystectomy, orthotopic urinary
diversiyon, urinary incontinence

found to have pT2N0, and 8 patients pT3 N0 disease. In the light of these results, prostate cancer detection rate, pathologically localized disease rate, and organ-confined disease rate in the outpatient clinic population were found to be 5 % (22/401), 53 % (9/17), and 2.2 % (9/401), respectively.

As a conclusion, the presence of pathologically non-organ confined PCa in 47 % (8/17) of patients with clinically localized disease indicates that we still face problems in the early diagnosis of PCa in spite of the advances in radiological and laboratory modalities.

GİRİŞ

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık görülen neoplazmdır ve akciğer kanserinden sonra, kansere bağlı ölümlerde ikinci sırayı almaktadır ⁽¹⁾. Erken tanı imkanlarının artırılması prostat kanserine bağlı mortalitenin azaltılmasında en değerli seçenek olarak gözükmektedir. Medikal tedavi, cerrahi ve radyoterapi alanlarındaki gelişmelere rağmen, son 30 sene içerisinde prostat kanserine bağlı mortalitede belirgin bir değişiklik olmamıştır ⁽²⁾. Bu durum büyük ölçüde hastaların önemli bir grubunun tanı konulduğunda lokal ya da sistemik olarak ilerlemiş bir evrede olmasına bağlıdır. Prostat kanserine bağlı mortaliteyi azaltmada çeşitli metodlar ile erken tanının iyileştirilmesine çalışılmaktadır. DRE ⁽³⁻⁵⁾, TRUS ⁽⁶⁻⁷⁾ ve serum PSA tayini ⁽⁸⁻¹⁰⁾ bu metodlar arasında en önemlileridir. Bu çalışmanın amacı, üroloji poliklinik popülasyonunda prostat kanseri erken tanısına yönelik araştırmaların, organa sınırlı prostat kanseri yakalamadaki etkinliğini ortaya koymaktadır.

MATERYAL VE METOD

1993-1995 yılları içinde prostatizm semptomları nedeni ile polikliniğe başvuran 50 yaşın üzerinde 401 hastanın serum PSA düzeyleri saptandı (IRMA-count, monoclonal PSA assay, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, U.S.A.), ve fizik inceleme yapıldı. Bu hastalar içerisinde PSA değeri >4 ng/ml olan ve /veya DRE anormal olarak değerlendirilenlerden (prostatta sertlik ya da nodül bulunması) TRUS eşliğinde periferik zondan 6 adet, transizyonel zondan 2 adet olmak üzere sistematik ve varsa hipoeoik alanların herbirinden ayrı ayrı olmak üzere lezyona yönelik biyopsiler alındı. Bu işlem için "7.0 MHz Multiplane Endosonic Transducer" ı olan "Brüel&Kjaer 1849 veya 1846" ultrason ünitesi kullanıldı. Bütün biyopsiler transrektal olarak 18 gauge iğne ve Bart Biopsy® tabancası ile alındı. TRUS'da hipoeoik alan görülen hastalar TRUS pozitif olarak değerlendirildi. PSA dansitesi (PSAD), serum PSA/prostat volümü olarak hesap-

landı. Prostat volümü ise elipsoid hacim formülünden ($V=R_1 \times R_2 \times R_3 \times 0,524$) hesaplandı. Hastaların hepsine biyopsiden bir gün başlanılarak Ofloksasin tablet (400 mg/gün) profilaksisi uygulandı ve biyopsi sonrası 72 saat tam doz devam edildi. PSA düzeyleri için kan örnekleri her türlü rektal girişim öncesi alındı. Biopsi sonucunda prostat kanseri tanısı alan hastalar alt ve üst batin bilgisayarlı tomografisi, akciğer grafisi ve tüm vücut kemik sintigrafisine ek olarak, ayrıca serum prostatik asit fosfataz (PAP) ve alkalin fosfataz (AF) düzeyleri ile klinik olarak evrelendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 401 hastanın 49' unda (%12) prostat kanseri tespit edildi. Bu hastalardan 22' sinde lokalize, 27' sinde ise metastatik hastalık olduğu görüldü. Yaşı 80' in üzerinde olan lokalize gruptaki 2 hasta izleme alındı, 70 yaş üzerindeki 3 hasta ise radikal radyoterapiye gönderildi. Lokalize gruptaki diğer 17 hastaya radikal prostatektomi uygulandı. Radikal prostatektomi uygulanan hastaların 9' unda patolojik olarak T2 (pT2 N0), 8' inde ise T3 (pT3 N0) tümör olduğu tespit edildi. pT2 N0 grubunda 4 hastanın pT2b, 5 hastanın pT2c, pT3, N0 grubunda ise 2 hastanın pT3a 3 hastanın pT3b ve cerrahi sınır pozitif, 1 hastanın pT3c ve cerrahi sınır pozitif ve 2 hastanın pT3c ve cerrahi sınır negatif olduğu görüldü.

PSA değeri <4 ng/ml ve DRE (-) olarak bulunan 208 hasta dışındaki 193 hastanın 18'inde PSA<4 ng/ml, 101'inde 4-10 ng/ml, 74' ünde >10 ng/ml olarak bulundu. PSA değeri <4 ng/ml olan 18 hastanın 1'inde (%6), 4-10 arasında olan 101 hastanın 18' inde (%18), >10 olan 74 hastanın 30' unda (%41) prostat kanseri tespit edildi. Prostat kanseri tanısı konulan ve PSA değeri < 4 ng/ml olan hastalardan yalnızca 1 tanesinin DRE' si ve TRUS' u pozitif olarak değerlendirilmesine rağmen bu oran PSA 4-10ng/ml arasında olduğunda 9 hastanın DRE' si, 12 hastanın TRUS'u pozitif, PSA>10 olduğunda ise 24 hastanın DRE' si ve 25 hastanın TRUS' u pozitif

olarak tespit edildi. (Tablo I ve II).

PSA değeri 4-10 ng/ml, DRE ve TRUS normal olan ve biyopsi alınan 79 hastadan oluşan grupta PSA dansitesi (PSAD) 0.15 sınır değeri olarak alındığında, prostat kanseri saptanan hastaların 1 tanesinin bu sınır değerden düşük, 2 tanesinin ise daha yüksek PSAD değerlerine sahip olduğu görüldü (Tablo III). Bu üç hastaya radikal prostatektomi yapıldı ve hepsinde organa sınırlı hastalık saptandı.

Bu çalışmanın verileri, prostatizm semptomları ile başvuran poliklinik popülasyonunda prostat kanseri insidansının % 12 (49/401), lokalize prostat kanseri insidansının % 5 (22/401) patolojik olarak organa sınırlı hastalık hastalık oranının ise %2,2 (9/401) olduğunu göstermektedir.

TARTIŞMA

Cooner ve arkadaşları erken tanı amacıyla DRE ve PSA' nın ilk parametreler olması gerektiğini, TRUS' un seçilmiş vakalarda kullanılması gerektiğini ifade etmişlerdir^(10,12). Burada unutulmaması gereken nokta Cooner ve arkadaşlarının bu çalışmada DRE' deki ve/veya TRUS' taki şüpheli alanlardan biyopsi aldıklarıdır. Bazı araştırmacılar ise PSA' nın yüksek bulunduğu tüm vakalarda sistematik biyopsiler alındığı takdirde daha çok kanser yakalanabileceğini ifade etmektedirler⁽¹³⁾. Catalona bizim çalışmamızda uyguladığımız şekilde PSA değeri 4 ng/ml'den yüksek tüm hastalardan sistematik biyopsi alınması gerektiğini belirtmiştir⁽¹⁴⁾. Aynı araştırmacı bir başka çalışmada PSA değeri 4-10 ng/ml ve DRE(-), TRUS (-) olan hastalarda PSAD 0.15 sınır değerine göre biyopsi alındığında kanserli hastaların yaklaşık yarısının (15/33) saptanamayacağını göstermiştir⁽¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda, bu hasta grubunda prostat kanseri oranı %4 (3/79) bulunmuştur. Bu oran diğer çalışmalara göre düşük olmakla birlikte, bu hastaların hepsinde patolojik organa sınırlı hastalık saptanması önemli bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. DRE ya da TRUS pozitifliği bulunan ve radikal prostatektomi yapılan 14 hastanın ise sadece 6 tanesinde organa sınırlı hastalık saptanması, prostat kanseri erken tanısında DRE ve TRUS' u normal, PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda biyopsinin gerekliliğine işaret etmektedir.

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen

kanser olmasına rağmen, oluşumunu ve progresyonunu kontrol eden hücresel bozukluklar ve moleküler olaylar henüz tam olarak bilinmemektedir. Buna ek olarak erkeklerde kansere bağlı ölümlerde en sık ikinci ölüm nedeni olan bu hastalığın kabul edilen tek kesin tedavisi hastalık henüz organ içine sınırlı iken yapılacak radikal tedavidir. Prostat kanserinde erken tanının meme kanserinde olduğu gibi mortalitede azalma sağlayıp sağlamayacağı konusu ise halen tartışılmaktadır⁽¹¹⁾. Tanı konulduğunda prostat kanserlerinin yalnız %60' ı klinik olarak lokalize kanserdir⁽¹⁶⁾. Bunların da yarısı cerrahi patolojik evrelemede lokal ileri evre kanserler olarak bulunmaktadır⁽¹⁷⁾. Böylelikle tüm vakaların 2/3' ü tanı konulduğunda kesin tedavi şansını kaybetmiş bulunmaktadırlar. Bu nedenle hastalık hastalık daha erken evrede yakalanabilirse kesin tedavi şansının fazla olacağı ve buna bağlı olarak da hastalığa bağlı morbidite ve mortalitede azalmanın ortaya çıkacağı öne sürülmüştür⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Erken evrede yakalanan bir kansere uygulanan tedavinin aynı hastalığın ileri evresinde uygulanan tedaviye oranla daha fazla kesin tedavi şansı sağlayacağı bilinmektedir. Ancak asemptomatik bireylerin taranmasının o kansere ait mortaliteyi azaltabileceği konusu henüz acıklık kazanmamıştır. Chodak ve arkadaşları tarafından prostat kanserinin doğal seyrinin çok değişken olduğu ve kesin tedavi şansı olan kanserlerde aslında belki de tedaviye gerek olmadığı bazen de mortaliteye neden olan kanserlerin erken tanı çalışmaları ile teşhis edilemeyeceği belirtilmiştir⁽²¹⁾. Chadak bir başka çalışmada da daha duyarlı erken tanı programları ile klinik olarak asla kendini göstermeyecek kanserin ortaya çıkarılabileceğini ve bunlara uygulanacak gereksiz cerrahi girişimler nedeni ile hastalara yarardan çok zarar verilmesi riskinin ortaya çıktığı belirtilmektedir⁽²²⁾.

Ülkeler ve ırklar arasında prostat kanseri insidansında belirgin farklılıklar olduğu da bildirilmektedir. İskandinav ülkelerinde ve Kuzey Amerika' da bu insidansın yüksek olduğu, buna karşılık Uzak Doğu ülkelerinde düşük olduğu görülmektedir⁽²³⁻²⁴⁾. Prostat kanseri patofizyolojisini anlayabilmek, prostat kanseri riski olan popülasyon gruplarını belirleyebilmek ve bu hastalar içerisinde daha agresif tedavi gerekenleri tespit edebilmek için bu farklılıkların nedenlerinin açığa kavuşturulması

Tablo I: Prostat kanserli hastalarda DRE ve PSA

PSA ng/ml	<4	4-10	≥10	TOPLAM
DRE (-)	0	9	6	15
DRE (+)	1	9	24	34
TOPLAM	1	18	30	49

Tablo 2: Prostat kanserli hastalarda TRUS VE PSA

PSA ng/ml	<4	4-10	≥10	TOPLAM
TRUS (-)	0	6	5	11
TRUS (+)	1	12	25	38
TOPLAM	1	18	30	49

Tablo 3: PSAD (Prostat Spesifik Antijen Dansitesi)

	<0.15	≥0.15	TOPLAM
BPS	30	46	76
Prostat Kanseri	1	2	3
TOPLAM	31	48	79

Tablo 4: PSA 4-10 ng/ml, DRE(-), TRUS (-)

Yazar	Hasta sayısı	Prostat kanseri	Prostat kanseri (%)
Bazinet	142	23	16
Valancien	100	0	0
Benson	127	23	18
Rommel	121	23	15
Catalona	161	33	20
Akdaş	79	3	4

çıkarılabileceğini ve bunlara uygulanacak gereksiz cerrahi girişimler nedeni ile hastalara yarardan çok zarar verilmesi riskinin ortaya çıktığı belirtilmektedir⁽²²⁾.

Ülkeler ve ırklar arasında prostat kanseri insidansında belirgin farklılıklar olduğu da bildirilmektedir. İskandinav ülkelerinde ve Kuzey Amerika'da bu insidansın yüksek olduğu, buna karşılık Uzak Doğu ülkelerinde düşük olduğu görülmektedir⁽²³⁻²⁴⁾. Prostat kanseri patofizyolojisini anlayabilmek, prostat kanseri riski olan popülasyon gruplarını belirleyebilmek ve bu hastalar içerisinde daha agresif tedavi gerekenleri tespit edebilmek için bu farklılıkların nedenlerinin açığa kavuşturulması gerekmektedir. Ayrıca, uzun süreli prospektif randomize çalışmalar ile prostat kanserinin erken tanısında ve prostat kanserine bağlı mortalitenin azaltılmasında erken tanı programlarının değerinin de ortaya konulması gereklidir. Ülkemizde de prostat kanseri ile ilgili temel epidemiyolojik bilgiler son derece yetersizdir. Bu bakımdan Türk toplumunda prosta kanseri insidansını saptamak için iyi düzenlenmiş bir alan çalışması gereklidir.

Lepor ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir erken tanı çalışmasında % 6.7 oranında tespit edilen prostat kanseri oranı bizim çalışmamızda bulduğumuz % 12 oranı ile yakınlık göstermektedir⁽²⁵⁾. Bu oran erken tanı çalışmaları ile bulunan prostat kanseri oranlarının önemsiz boyutta olmadığını göstermektedir. Ayrıca bu hastaların cerrahi sonrası evrelendirme sonuçlarına bakıldığında bizim çalışmamızda olduğu gibi bunların % 50' den fazlasının lokal olarak ileri evre oldukları görülmektedir⁽¹⁷⁾.

Bu sonuçlara göre, erken tanı yöntemlerine rağmen prostat kanserinin organa sınırlı dönemde saptanması konusunda güçlükler olduğu saptanmıştır. Erken tanı çabaları arttıkça, gereksiz biyopsilerin de sayısı artmaktadır. PSAD bu gereksiz biyopsilerin sayısını azaltırken, bazı kanserleri de atladığı için ayırıcı tanıda güvenilir bir yöntem değildir. Gereksiz biyopsilerin sayılarının azaltılması için daha spesifik tanı yöntemlerine ve ülkemizde prostat kanserinin gerçek insidansının saptanabilmesi için saha tarama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1-Boring CC, Squires TS, and TONG T: Cancer statistics, CA, 41: 19(1991).1991.

2-Silverberg E, Lubena J: Cancer Statistics, CA,37: 2, 1987.

3-Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW: Asesment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. J Urol, 141: 1136,1989.

4-Mueller EJ, Crain TW, Thompson IM, Rodriguez FR: An evaluation of serial digital examination in screening for prostate cancer. J Urol, 140:1445, 1968.

5- Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. J Urol, 137:424, 1987.

6-Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, Mc Hughh TA, Gray JM, Kumasaka GH, Mc Leary RD: Prostate cancer: Comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. Radiology, 168:38, 1988.

7-Vallencien G, Prapotnich D, Sibert L, et al: Comparison of the efficacy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. Eur. Urol; 16:321, 1989.

8-Cooner WH, Eggers GW, Lichtenstein P: Prostate cancer: New hope for early diagnosis. Ala Med, 56:13, 1987.

9-Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Juan JJJ, Petros JA, Andriole GL: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med, 324: 156, 1991.

10-Cooner WH, Mosley Br, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol, 143: 1146, 1990.

11-Aron JL, and Prorok PC: An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study. Int J Epidemiol 15: 36, 1986.

12- Cooner WH: Prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonic examination of the prostate in prostate cancer detection. Monogr Urol 12: 3-13, 1991

13-Vallancien G, Prapowitch D, Veillon B, Brisset JM, and Andre-Bougaran J: Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. J Urol, 146: 1308-1312, 1992

14-Catalona WJ : Prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer. State of the Art Lecture. AUA annual meeting (63 A), Washington, DC, May 10, 1992.

15-Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, Mac Farlane MT, Southwick PC.: Comparison of prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol, 152: 2031-2036, 1994.

16-Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer Statistics,

1992. CA 1992; 42: 19-38.
- 17-Catalona WJ, Rigg SW:Nerve-sparing radical prostatectomy; Evaluation of results after 250 patients. J Urol, 143: 538-543, 1990.
- 18- Thompson IM, Rounder Jb, Teague JL, M. Spence CR: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. J Urol, 137: 424-426, 1987.
- 19-Thompson IM, Fair WR: Screening for carcinoma of the prostate: Efficacy of available screening tests. World J Surg, 13: 65-70, 1989.
- 20-Gilbertsen VA: Cancer of the prostate gland: Results of early diagnosis and therapy undertaken for cure of the disease. JAMA, 216:81, 1971.
- 21-Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW: Assesment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. J Urol, 141: 1136,1989.
- 22-Chodak GW, Schoenberg HW: Progress and problems in screening for carcinoma of the prostate. World J surg, 13: 344, 1971.
- 23-Wynder el, Mabuchi K, Whitmore WF Jr: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer , 28: 344, 1971
- 24-Silverberg E: Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. Cancer, 60: 692, 1987.
- 25-Lepor H, Owens RS, Rogenes V, Khun E: Detection of prostate in males with prostatism. The Prostate, 25: 132, 1994.