

Finasterid prostat kanseri tespitinde parmakla rektal muayenenin sensitivitesini artırır

Dr. Ahmet Soylu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya

Finasterid improves the sensitivity of digital rectal examination for prostate cancer detection

Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Parnes HL, Lippman SM, Coltman CA

J Urol. 177:1749-52, 2007

ABSTRACT

Purpose: Men undergoing screening for prostate cancer are recommended to undergo digital rectal examination and prostate specific antigen measurement. We previously presented data from the Prostate Cancer Prevention Trial indicating that finasteride improves the performance characteristics of prostate specific antigen for cancer detection. In the current study we report the impact of finasteride on digital rectal examination sensitivity and specificity.

Materials and methods: We examined the sensitivity and specificity of digital rectal examination in Prostate Cancer Prevention Trial subjects receiving finasteride or placebo who underwent prostate biopsy, had prostate specific antigen measurement and digital rectal examination within 1 year before biopsy and were on treatment at biopsy.

Results: Of 9,423 men in the finasteride group 4,579 and 5,112 of 9,459 in the placebo group met study evaluation requirements. Of 4,579 men in the finasteride group 695, including 264 with Gleason 7 or greater and 81 with Gleason 8 or greater, and 1,111 of 5,112 in the placebo group, including 240 with Gleason 7 or greater and 55 with Gleason 8 or greater, were diagnosed with prostate cancer. In men in the placebo and finasteride groups digital rectal examination sensitivity was greater for detecting higher grade tumors. The sensitivity of digital rectal examination was significantly greater for cancer detection in men receiving finasteride than placebo (21.3% vs 16.7%, $p=0.015$). Digital rectal examination sensitivity was also greater for detecting high grade (Gleason 7 or greater and 8 or greater) cancers in men receiving finasteride but this did not attain statistical significance. Digital rectal examination specificity was similar in men receiving finasteride or placebo.

Conclusions: Finasteride significantly improves prostate cancer detection with digital rectal examination.

Parmakla rektal muayene (PRM) prostat kanserinin erken tanısı için önerilen bir yöntemdir ve Birleşik Devletlerde 50 yaşın üzerindeki erkek popülasyonunun yarısından fazlasına genellikle PRM ve PSA kombinasyonu ile prostat kanseri taraması yapılmak-

tadır. Bu testin prostat kanseri için bağımsız prediktif değeri vardır. PRM'de anormallik tespit edildiğinde pek çok erkekte düşük PSA olmasına rağmen genellikle prostat biyopsisi önerilir.

Daha önce bildirildiği gibi PSA 4 ng/ml'den düşük olanlarda prostat kanseri ve yüksek grade'li kanser için anlamlı risk vardır. PRM yapıldığında kanser tanısı için önemli bir yardımcı yöntemdir.

Yakın zamanda finasteridin prostat kanseri ve yüksek grade'li prostat kanserin tanısı için PSA'nın eğri altında kalan alanında iyileşmeye neden olduğunu (spesifitesini artırdığını) bildirdik. Prostat kanserini Önleme Çalışmasında (PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial) finasterid alanlarda prostat kanseri azalırken yüksek grade'li kanser artmış olarak bulundu. PCPT'yi tasarladığımızda, finasteridin prostatın boyutunda küçülmeye yol açacak olası etkisinin prostat kanseri tanısında sensitiviteyi daha da artırabileceğini, alternatif olarak da ilaç etkisiyle kanser tanısının maskelenebileceğini düşündük. Çalışmamızda bu analizlerin sonuçlarını bildiriyoruz.

Gereç ve Yöntem: Prostat kanserini önleme çalışmasında PSA'sı 3 ng/ml veya altında olan ve PRM'si normal olan 18892 erkek rastgele seçilerek günlük 5 mg finasterid veya plasebo kollarına ayrıldı. Katılan kişilere yıllık PSA ölçümü ve PRM yapıldı ve PRM'de anormallik olanlara veya her iki grupta PSA 4 ng/ml'nin üzerine çıkanlara (finasterid grubunda düzeltilmiş PSA değeri) prostat biyopsisi önerildi. İlk biyopsisi negatif olanlarda eğer sonraki yıl anormal PRM bulgusu varsa veya PSA biyopsi dönemindeki 1,5 katına çıktıysa veya plasebo grubunda ve finasterid grubunda (düzeltilmiş) PSA 10 ng/ml'nin üzerine çıktıysa tekrar biyopsi önerildi. Çalışmanın sonunda 7. yılda katılan her kişiye biyopsi önerildi.

PRM'nin prostat kanseri ve yüksek grade'li hastalık için spesifite ve sensitivitesi her tedavi grubu için biyopsi sırasındaki PSA değerleri ile birlikte hesaplandı. Sensitivite PRM'si anormal olan erkeklerin tüm prostat kanserli erkeklere oranı olarak tanımlandı ve spesifite normal PRM'li erkeklerin prostat kanseri olmayan erkeklere oranı olarak tanımlandı.

Sonuç: Çalışmaya katılan erkeklerin 9459'ü plasebo, 9423'ü finasterid kullandı. Çalışma süresince finasterid kullanan 5676 erkeğe (1097 değerlendirme dışı) PSA yüksekliği veya anormal PRM

Tablo 1. Plasebo grubunda ve Finasterid alanlarda (düzeltilmiş) PSA değerlerinin ve PRM bulgularının prostat kanser sonuçları ile ilişkisinin çapraz sınıflandırılması

PRM	Finasterid Sayı (%)		Plasebo Sayı (%)	
	CA var	CA yok	CA var	CA yok
Anormal				
PSA 4,0 ng/ml veya altında	109 (15,7)	298 (7,7)	155 (14,0)	296 (7,4)
PSA 4,0 ng/ml'nin üzerinde	39 (5,6)	23 (0,6)	30 (2,7)	22 (0,6)
Normal				
PSA 4,0 ng/ml veya altında	355 (51,1)	3351 (86,3)	689 (62,0)	3411 (85,3)
PSA 4,0 ng/ml'nin üzerinde	192 (27,6)	212 (5,5)	237 (21,3)	272 (6,8)
Toplam	695 (100)	3884 (100)	1111 (100)	4001 (100)

veya çalışmanın sonlanması nedeniyle en az 1 kez prostat biyopsisi uygulandı. Plasebo grubunda da aynı nedenlere bağlı 5957 erkeğe (835 değerlendirme dışı) en az 1 kez prostat biyopsisi uygulandı. PSA'nın 4 ng/ml'den yüksek olması veya anormal PRM nedeniyle finasterid grubunda 873 kişiye, plasebo grubunda 1012 kişiye prostat biyopsisi uygulandı. Diğer endikasyonlar nedeniyle finasterid grubunda 3706, plasebo grubunda 4100 kişiye biyopsi yapıldı. Tablo 1'de her iki gruptaki hastaların biyopsi nedenleri, anormal ve normal PRM bulguları ve PSA seviyeleri ile ilişkileri görülmektedir.

PRM sensitivitesi finasterid alanlarda plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksekti (% 21,3'e karşı % 16,7, p = 0,015, Tablo 2). Yüksek grade'li hastalık için PRM sensitivitesi

finasterid alanlarda daha yüksek olmasına rağmen (% 26,1' karşı % 21,7) bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grupta da PRM spesifitesi % 90'ın üzerindeydi ve aralarında anlamlı farklılık yoktu. Tablo 2'de her iki grupta farklı prostat kanseri tanıları ve PSA seviyelerine göre PRM sensitivite ve spesifite değerleri görülmektedir.

Tablo 3'de PRM'nin kanser ve yüksek grade'li kanser tanısı için sensitivite ve spesifitesi PSA'nın geleneksel normal değeri 4 ng/ml'nin altında ve üstünde olan hastalar görülmektedir. PSA seviyelerine göre PRM'nin kanser tanısındaki sensitivitesi finasterid alanlarda daha iyiydi. PSA yükselmemiş olanlarda istatistiksel olarak anlamlı (% 23,5 karşı % 18,4, p = 0,031) farklılık vardı. Tartışma: PCPT 7 yıl boyunca finasterid kullananlarda prostat kanserinin

% 24,8 azaldığını gösterdi. Çalışma dizayn edildiğinde finasteridin PRM bulgularını etkileyebileceği düşünüldü. Bir hipoteze göre ilaç prostat volümünde % 24,1'lik küçülmeye neden olarak tümörün daha kolay palpe edilmesine neden olabilir alternatif olarak da kansere bağlı değişiklikleri maskeleyebilirdi.

Bu analiz finasterid alan erkeklerde prostat kanseri tanısı için PRM'nin sensitivitesinin anlamlı olarak arttığını (plasebo grubunda %16,7 sensitivite, finasterid grubunda % 21,3) gösterdi. Spesifite yaklaşık % 92 oranında hemen hemen aynıydı. Finasterid için sensitivite daha yüksek hesaplanmasına rağmen PRM ile yüksek grade'li hastalık tanısında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilemedi.

Tablo 2. Farklı prostat kanseri tanıları ve prostat kanserinin tespiti için PRM sensitivite ve spesifitesi

	% sensitivite (Sayı/Toplam Sayı)			% spesifite (Sayı/Toplam Sayı)		
	Finasterid	Plasebo	P değeri	Finasterid	Plasebo	P değeri
Sonuç						
Prostat Ca	21,3 (148/695)	16,7 (185/1111)	0,015	91,7 (3563/3884)	92,1 (3683/4001)	0,62
Gleason 7 veya üstü	26,1 (69/264)	21,7 (52/240)	0,25	90,8 (3909/4306)	90,8 (4412/4861)	1,00
Gleason 8 veya üstü	38,3 (31/81)	36,4 (20/55)	0,86	90,3 (4054/4489)	90,5 (4565/5046)	0,81
PSA (ng/ml):*						
0-1,0	18,0 (23/128)	14,9 (30/202)	0,45	92,4 (1886/2042)	92,8 (1517/1634)	0,61
1,1-2,0	24,8 (37/149)	19,1 (60/315)	0,18	91,5 (922/1008)	91,5 (1111/1214)	1,00
2,1-3,0	22,7 (27/119)	22,0 (45/205)	0,89	90,4 (407/450)	91,6 (521/569)	0,58
3,1-4,0	32,4 (22/68)	16,4 (20/122)	0,017	91,3 (136/149)	90,3 (262/290)	0,86

* Finasterid grubu için düzeltilmiş değerler

Tablo 3. PRM'de artmış PSA seviyelerinde spesifite ve sensitivite

Sonuç	% sensitivite (Sayı/Toplam Sayı)			% spesifite (Sayı/Toplam Sayı)		
	Finasterid	Plasebo	P değeri	Finasterid	Plasebo	P değeri
Yükselmiş PSA'da biyopsi (düzeltilmiş 4 ng/ml'den yüksek)						
Prostat Ca	16,9 (39/231)	11,2 (30/267)	0,090	90,2 (212/235)	92,5 (272/294)	0,35
Gleason 7 veya üstü	22,1 (28/127)	17,0 (16/94)	0,40	90,1 (299/332)	92,2 (427/463)	0,31
Gleason 8 veya üstü	40,8 (20/49)	22,2 (6/27)	0,13	90,0 (369/410)	90,0 (369/410)	0,50
Yükselmemiş PSA' da biyopsi (düzeltilmiş 4 ng/ml yüksek)						
Prostat Ca	23,5 (109/464)	18,4 (155/844)	0,031	91,8 (3351/3649)	92,0 (3411/3707)	0,80
Gleason 7 veya üstü	29,9 (41/137)	24,7 (36/146)	0,35	90,8 (3610/3974)	90,6 (3985/4398)	0,73
Gleason 8 veya üstü	34,4 (11/32)	50,0 (14/28)	0,30	90,3 (3685/4079)	90,4 (4081/4516)	0,97

YORUM

Finasterid benign prostat büyümesi olan erkeklerde testosteronun kendinden 10 kat daha aktif formu olan dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan 5 alfa redüktaz 2 (AR) enzimini inhibe ederek prostat hücre proliferasyonu ve büyümesini engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Prostat volümünü % 18-24 oranında küçültücü etkisinin yanı sıra serum total ve serbest PSA değerlerini de yaklaşık % 50 oranında azaltmaktadır. BPH tedavisine ek olarak prostat kanseri gelişimi üzerine olan etkisi de araştırılmaktadır. Prostat Kanseri Önleme Çalışması (PCPT) bu konuda yapılmış ilk prospektif çalışmadır (1). Çalışmada 7 yıl boyunca finasterid ve plasebo kullanan hastalarda finasterid grubunda % 24,8 oranında prostat kanserinin daha az (% 24,4'e karşı % 18,4, $p < 0,001$) olduğu tespit edilmiş ancak finasterid kullananlarda yüksek grade'li kanser (gleason skoru 7 ve üzeri) oranı daha yüksek (% 6,4'e karşı % 5,1, $p = 0,005$) bulunmuştur. Kanseri azaltması olumlu bir sonuç olarak değerlendirilse de yüksek dereceli kanser oranını artırması bu etkiyi gölgelemiştir. Finasterid kullananlarda

gerçekten yüksek grade'li kanser artmakta mıdır yoksa finasterid yüksek grade'li kanser tespitini kolaylaştırmakta mıdır? Çalışmayı yapanlar bu soruya ellerindeki verilerin farklı boyutlarda analizlerini yaparak cevap aramaktadırlar. Bu sorunun cevaplarından birisi finasteridin gerçekten yüksek grade'li tümör gelişimini artırabileceği olasılığıdır. Ancak araştırmacılar bunun gerçek bir artış olmadığını iddia ederek, finasteridin yüksek grade'li tümör tespitini kolaylaştırarak bu oranın yüksek çıktığı iddalarını destekleyecek verileri yayınlamaktadırlar. Daha önceki çalışmalarında uzun dönem finasterid kullanan hastalarda PSA'nın prostat kanseri ve yüksek grade'li kanser tespitinde spesifitesinin yükseldiğini bildirmişlerdir (2). Benzer bir sonuç da bu çalışmalarında prostat kanseri tespitinde PSA'nın yanı sıra önemli bir yöntem olan PRM'nin, uzun dönem finasterid kullananlarda prostatın küçülmesine bağlı olarak tümör tespitinde spesifitesinin arttığını göstermektedir. Ancak tüm prostat kanseri için spesifite anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın yüksek grade'li tümör tespitinde plaseboya karşı yüksek olmasına rağmen ista-

tistiksel olarak anlamlı çıkmaması tezlerini çok desteklememektedir. PCPT verilerinin çok tartışıldığı ve tartışılmaya da devam edeceği bir çalışmadır. Bu soruların bazılarının cevabı hem 5 AR 1 hemde 5 AR 2 enzimini birlikte inhibe eden dutasteridin prostat kanserini önlemesi ile ilgili devam eden REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial) çalışması ile verilebilecektir.

Kaynaklar

1. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 349:215-224, 2003.
2. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, Goodman PJ, Tangen CM, Lippman SM, et al. The effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 1128-1133, 2006.
3. Andriole, G., Bostwick, D., Brawley, O., Gomella, L., Marberger, M., Tindall, D. et al: Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol*, 172: 1314-1317, 2004.