

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYLERİ KEMİK SİNTİGRAFİSİNDEKİ METASTAZLARI ÖNGÖRMEDE KULLANILABİLİR Mİ?

CAN PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS PREDICT BONE METASTASES ON BONE SCAN?

SEVİNÇ, M., TÜZEL, E., ASLAN, G., KIRKALI, Z.

ÖZET

Prostat kanserli hastaların klinik evrenmesinde serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, transrektal ultrasonografi (TRUS), parmakla rektal inceleme (PRİ) ve kemik sintigrafisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda prostat kanserli hastaların evrenmesinde yanlış pozitiflik, yanlış negatiflik ve yüksek maliyet nedeni ile kemik sintigrafisinin gerekli olmadığını bildiren araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmada PSA düzeyleri ile kemik sintigrafisinde saptanan metastazlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Haziran 1989 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı alan 111 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan ilk tanı konduğunda serum PSA düzeyleri ve kemik sintigrafileri olan 90'ı çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 43 ile 84 arasında (ortalama 68) idi. Hastaların tümünün tanındaki ilk PSA düzeyleri ile evrelemede kullanılan kemik sintigrafileri metastaz özelliklerine göre karşılaştırıldı.

Hastaların ortalama serum PSA değerleri 61.5 ng/ml (min. 0.8, maks. 400) idi. 21 hastada (%23.3) kemik sintigrafisinde metastaz mevcuttu. PSA düzeyi 20 ng/ml altında olan 31 hastanın 1'inde (%3.2) kemik metastazı saptanırken, PSA düzeyi 20 mg/ml ve üzerinde olan 59 hastanın 20'sinde (%33.8) kemik metastazı mevcuttu. Kemik metastazı olmayan hastaların ortalama serum PSA düzeyi 35.94±4.4 ng/ml (min.0.0,maks.180) iken kemik metastazı olanlarda ortalama serum PSA düzeyi 145±28.85 ng/ml (min.5.8,maks.400) idi. Serum PSA düzeyi 20 ng/ml ve üzerinde olan hastalarda, 20 ng/ml altında olan hastalara oranla daha fazla kemik metastazı saptandı (p<0.001).

Serum PSA düzeyinin 20 ng/ml altında olması halinde kemik sintigrafisinin klinik evreleme için gerekli olmaya bileceği sonucuna varıldı.

ABSTRACT

Serum prostate specific antigen (PSA) levels, transrectal ultrasound (TRUS), digital rectal examination (DRE) and bone scan are widely used in the clinical staging of patients with prostate cancer. Recently, it is claimed that bone scan is unnecessary in the staging of patients with prostate cancer due to its false positivity or negativity and high cost. In this study, the correlation between serum PSA levels and metastases that is diagnosed by bone scan is investigated.

Between June 1989 and May 1996, 111 patients with prostate cancer are evaluated. Ninety of the patients with serum PSA levels and bone scan at the time of initial diagnosis are included in this study. Their ages ranged between 43 to 84 (mean age 68). The metastatic features on bone scan is compared with the PSA levels at the time of diagnosis.

The mean PSA value of all patients was 61.5 ng/ml (min. 0.8, max. 400). Twenty-one patients (23.3%) had bone metastases on bone scan. Of the 31 patients with serum PSA levels lower than 20 ng/ml, 1 had bone metastases (3.2%); and of the 59 patients with serum PSA levels equal to or higher than 20 ng/ml, 20 had bone metastases (33.8%). Mean serum PSA level of patients who had no bone metastases was 35.94±4.4 ng/ml (min. 0.8,max.180) and it was 145±28.85 ng/ml in patients with bone metastases (min.5.8,max.400). Patients with serum PSA levels equ-

ANAHTAR KELİMELER: PSA, Kemik Sintigrafisi, Kemik Metastazı, Prostat Kanseri.

KEY WORDS: PSA, Bone Scintigraphy, Bone Metastases, Prostate Cancer.

al to or higher than 20 ng/ml had more bone metastases, compared with the patients who had lower than 20 ng/ml ($p<0.001$).

Bone scan may not be necessary in the clinical staging of the patients with prostate cancer with serum PSA levels lower than 20 ng/ml.

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir ve kanser ölümlerinde en sık ikinci sebeptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995 yılında 244.000 yeni prostat kanseri tanısı konmuştur. Bu sayı 1994 yılında 200.000 iken, 1996 yılında 317.000 olarak öngörülmektedir.^{1,2} Günümüzde insanların yaşam süresindeki artış ve bu konudaki bilinçlenme bu hastalığın insidansını gün geçtikçe artırmaktadır. Bugün prostat kanseri tanısı daha çabuk ve kolay bir şekilde konabilmektedir. Ancak prostat kanserini erken tanımak, dolayısı ile hastalığı erken evrede, yani prostata sınırlı halde yakalayabilmek en önemli sorun durumuna gelmiştir. Ne yazık ki ilk tanı konan prostat kanserli hastaların, önceki yıllara göre azalmakla beraber, önemli bir kısmında kemik metastazları saptanmaktadır. İleri evre hastalıkta son zamanlardaki ilerlemelere rağmen elimizdeki tek etkin tedavi hormonal tedavidir ve bu tedavi de palyatif amaçlıdır. Halbuki erken tanı konan prostat kanserli hastalarda hastalığı organa sınırlı olarak yakaladığımızda elimizde radikal prostatektomi gibi daha etkin ve küratif bir tedavi seçeneği bulunmaktadır.

Prostat kanseri saptanan hastaların standart evrenmesinde serum prostat spesifik antijen düzeyi (PSA), parmakla rektal inceleme (PRİ), Transrektal ultrasonografi (TRUS) ve kemik sintigrafisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan kemik sintigrafisi hem ilk aşamada klinik evrelemede hem de metastatik hastalığın izleminde değerli bir yöntem olarak bilinmektedir. Ancak kemik sintigrafisinin gerek tanıda gerekse izlemede yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarının olması ve getirdiği ekonomik yük nedeni ile tümden ya da belirli bir PSA değerinin altında eliminasyonu için çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu nedenle araştırmalar kemik sintigrafisini elimine edecek bir PSA eşik değeri bulma yönünde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri tanısı alan hastaların ilk tanı konduğunda serum PSA düzeyleri ile klinik evrelemelerinde kullanılan kemik sintigrafilerinde saptanan metastazlar arasındaki ilişki de-

ğerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Haziran 1989 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında prostat kanseri tanısı almış 111 hasta değerlendirildi. Hastaların klinik evrelemelerinde serum PSA düzeyi, PRİ, bilgisayarlı abdomen tomografisi, pelvik manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi kullanıldı. Bu hastalardan ilk tanı anında serum PSA düzeyleri ve kemik sintigrafileri olan 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Diğer merkezlerde tanı konup sonradan takibimize giren ve çeşitli nedenlerle kemik sintigrafisi yapılmamış olan 21 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşları 43 ile 80 arasındaydı (ortalama yaş 68). Tüm hastaların serum PSA düzeyleri 0.8 ile 400 ng/ml arasında değişmekteydi (ortalama 61.5 ng/ml). Çalışmada serum PSA eşik düzeyi 20 ng/ml olarak kabul edildi. Serum PSA düzeyleri 20 ng/ml'nin altında ve 20 ng/ml veya üzerinde olan iki grup kemik sintigrafilerinde saptanan metastaz özelliklerine göre karşılaştırıldı. Tüm hastaların kemik sintigrafilerinde saptanan metastaz özelliklerine göre karşılaştırıldı. Tüm hastaların kemik sintigrafileri, pirimer hastalığı bilen ancak serum PSA düzeylerinden habersiz yazarlardan biri tarafından (Z.K.) değerlendirildi. Kemik sintigrafilerin de metastaz yönünden şüpheli olan aktivite artışları, bu lezyonlara yönelik olarak çekilen direk kemik grafileri ile birlikte, travma öyküleri de dikkate alınarak değerlendirildi ve aktivite artışlarının metastaz ya da dejeneratif hastalığa ait olduğuna karar verildi. Tüm hastaların kemik sintigrafilerinde radyofarmostatik ajan olarak 30 mCi Tc-99m MDP kullanıldı ve radyofarmostatik ajan intravenöz olarak verildikten 3 saat sonra grafiler çekildi. İstatistiksel hesaplamalar, ki-kare testi kullanılarak yapıldı ve veriler \pm bir standart sapma olarak gösterildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 90 hastanın 21'inde

Tablo 1. Çalışmaya katılan 90 prostat kanserli hastadan serum PSA düzeyi 20 ng/ml altında ve 20 ng/ml veya üzerinde olanların kemik sintigrafisinde saptanan metastaz oranları.

PSA \ KM	20 ng/ml üstü		20 ng/ml altı		TOPLAM	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
VAR	20	(33.8)	1	(3.2)	21*	(23.3)
YOK	39	(66.2)	30	(96.8)	69*	(76.7)
TOPLAM	59	(100)	31	100	90	(100)

PSA: Prostat spesifik antijen
 KM: Kemik metastazi
 * : p<0.001

Tablo 2: Çalışmaya katılan 90 prostat kanserli hastanın ortalama serum PSA değerleri ile kemik sintigrafisindeki metastazlar arasındaki ilişki.

KEMİK METASTAZI	HASTA SAYISI		ORTALAMA PSA (ng/ml)
	n	(%)	
VAR	21	(23.3)	145±28.85 (min 5.8-maks 400)
YOK	69	(73.7)	35.94±4.4 (min 0.8-maks 180)
TOPLAM	90		61.5±8.4 (min 0.8-maks 400)

PSA: Prostat spesifik antijen

(%23.3) kemik sintigrafisinde metastaz saptandı. Bu hastalardan 31'inin (%34) serum PSA düzeyi 20 ng/ml'den az, kalan 59 hastanın (%66) ise 20 ng/ml veya üzerinde idi (Tablo I). Serum PSA düzeyi 20 ng/ml altında olan 31 hastadan 1'inde (%3.2) kemik sintigrafisinde metastaz saptanırken, 20 ng/ml veya üzerinde olan 59 hastanın 20'sinde (%33.8) kemik metastazi saptandı. Kemik sintigrafisinde metastaz saptanan hastaların serum PSA düzeyleri 5.8 ile 400 ng/ml arasındaydı. (ortalama 145±28.85 ng/ml). Kemik sintigrafisinde metastaz saptanmayan hastaların serum PSA düzeyleri 0.8 ile 180 ng/ml arasındaydı (ortalama 35.94±4.4 ng/ml). (Tablo II)

Serum PSA düzeyi 20 ng/ml veya üzerinde olan hastalarda 20 ng/ml altında olan hastalara oranla kemik sintigrafisinde daha sık metastaz saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo II).

TARTIŞMA

PSA prostatik asinus hücrelerinin sitoplazmalarında, duktus epitelinde ve seminal vezikülde bulunan ve ilk olarak 1979 yılında Wang tarafın-

dan izole edilen 34 kd ağırlığında bir glikoproteindir.^{3,4} Dolayısı ile PSA diğer normal insan dokularında bulunmaz ve prostat kanseri dışında diğer maligniteler ile ilişkili değildir. Bu nedenle bir çok çalışmada PSA'nın bir evreleme tetkiki olduğu belirtilmektedir.⁵⁻⁷

Yeni tanı alan bir prostat adenokarsinomu olgusunun klinik evrelemesinde standart olarak serum PSA düzeyi, PRİ, TRUS ve kemik sintigrafisi yaygın olarak kullanılan tetkiklerdir. Bu kullanılan tetkikler yaygın olarak kullanılmakta beraber hastalığın sıklığının artması ile artan maliyetler kullanılan yöntemlerin gerekliliği konusunda tartışmalara yol açmaktadır.

Bu yöntemlerden kemik sintigrafisi hem ilk tanı anında evreleme için hem de metastatik hastaların izlenmesinde yüksek duyarlılığı nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Klasik kemik grafilerine, serum asit fosfataz ve alkalen fosfataza göre daha üstündür.⁸ Fakat kemik sintigrafisinin getirdiği mali yük yanında, teknikte yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara da karşılaştırılmaktadır. Schaffer ve Pandergrass⁸ yaptıkları çalışmada kemik sintigrafisinde metastaz saptanmış prostat kanseri hastalarında %10 ile %50 oranında negatif kemik radyografileri saptamışlardır. Wahner ve Brown⁹ ise kemik sintigrafisinde %1 oranında yanlış negatif sonuç bildirmektedirler. Oesterling ve arkadaşları¹⁰ serum PSA eşik değeri 10 ng/ml ve 20 ng/ml alındığında yanlış negatiflik oranlarını %0.5 ve %0.8 olarak bildirmektedir.

Tüm bunlar gözönüne alındığında kemik sintigrafisinin ölçüde gerekli olduğu tartışılır hale gelmiştir. Bu nedenle, belli bir eşik PSA düzeyi altında bu tetkikin evreleme tetkikleri arasından çıkarılması yönünde çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Frank ve ark.¹¹ serum PSA düzeyi ile kemik sintigrafisinde pozitif sonuç insidansı arasında an-

lamli bir ilişki saptamışlardır. Yine aynı çalışmada serum PSA düzeyinin 20 ng/ml altında olan olgularda daha seyrek kemik metastazının saptandığı bildirilmektedir. Çalışmalarında serum PSA düzeyi 20 ng/ml altında olan 306 hastayı incelemişler ve 1 hastada kemik sintigrafisinde metastaz saptamışlardır. Radikal prostatektomi yapılan 392 hastadan 298'inin (%78) serum PSA düzeylerinin 20ng/ml ve altında olduğunu bildirmektedirler. Sonuçta yeni tanı konan prostat kanseri hastalarının serum PSA düzeyi 20ng/ml altında olması halinde kemik sintigrafisinin klinik evreleme için gerekli olmadığı sonucuna varmışlardır. Bir başka çalışmada ise PSA değeri 10 ng/ml ve altında olan olgularda kemik sintigrafisinde hiç metastaz saptanmamıştır.¹² Diğer bir çalışmada da 118 prostat kanseri olan hasta gözden geçirilmiş ve bunlardan 35'inin serum PSA düzeyinin 20 ng/ml ve altında bulunduğu, bu hastalardan da 7'sinde kemik sintigrafisinde metastaz saptandığı bildirilmektedir.¹³ Oesterling ve ark.¹⁰ serum PSA düzeyi 20 ng/ml altında olan 852 hastanın 7'sinde (%0.008) kemik sintigrafisinde bir çalışmada serum PSA değerleri ile kemik sintigrafileri karşılaştırılmış ve serum PSA düzeyi 10 ng/ml altında olan 290 hastanın hiçbirinin kemik sintigrafisinde metastaz saptanmazken, 10 ile 20 ng/ml arasında olan 88 hastanın 4'ünde (%4.5), 20 ng/ml üzerinde olan 112 hastanın 24'ünde (%21) sintigrafide metastaz saptanmıştır. Bu sonuçlara göre serum PSA düzeyinin artması ile kemik metastazı riskinin arttığı belirtilmekte ve düşük serum PSA düzeylerinde kemik sintigrafisinin evreleme rutininden çıkarılması önerilmektedir.¹⁴

SONUÇ

Günümüzde prostat kanseri tanı ve tedavisi giderek artan bir mali yük oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar serum PSA düzeyi arttıkça metastaz riskinin arttığını göstermektedir.

Bu çalışma ve benzer çalışmaların sonuçları gözönüne alındığında kemik sintigrafisinin yeni tanı konmuş, serum PSA düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan prostat kanseri olgularında radikal prostatektomi yapılacak ise klinik evreleme için gerekli olmadığı görülmektedir. Ancak diğer tedavi yöntemleri ile izlenecek hastaların kontrollerinde bazal değer açısından kullanılması yararlı ola-

bilir.

KAYNAKLAR

- 1- Dijkman, G.A., Debruyne, F.M.J.: Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol*, 30: 281, 1996.
- 2- Devesa, S.S., Blot, W.J., Stone, B.J., Miller, B.A., Tarona, R.E., Franmen, J.F.: Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 87:175, 1995.
- 3- Nadji, M., Tabai, S.Z., Castro, A., Chu, T.M., Murphy, G.P., Wang, M.C. et. al.: Prostate specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*, 48: 1229, 1981.
- 4- Wang, M.C., Valanzeula, L.A., Murphy, G.P. et.al.: Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol*, 17:159, 1979.
- 5- Lange, P.H., Ercole, C.J., Lightner, D.J., Fraley, E.E., Vesella, R.: The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol*, 141:873,1989.
- 6- Ercole, C.J., Lange, P.H., Mathisen, M., Chiou, R.K., Reddy, P.K. and Vessella, R.L.: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol*, 138:1181, 1987.
- 7- Hudson, M.A., Bahson, R.R. and Catolona, W.J.: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*, 142:1011, 1989.
- 8- Schaffer, D.L., Pendergrass, H.P.: Comparison of enzyme clinical, radiographic and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. *Radiology*, 21: 431,1976.
- 9- Wahner, H.W., Brown, M.L.: Role of bone scanning. In: *Diagnosis and management of metastatic bone disease*. Edited by F.H. Sim. New York: Raven Press, ch.8, pp.51, 1988.
- 10- Oesterling, J.E., Martin, S.K., Bergstrahl, E.J, Lowe, F.C.: The use of Prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA*, 269-1:57,1993.
- 11- Chybowski, F.M., Larson, J.J., Bergstrahl, E.J. and Oesterling, J.E.: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer. PSA is superior to all other clinical parameters. *J Urol*, 145:313,1991.
- 12- Sassine, A.M., Schulman, C.: Clinical use of PSA in the staging of patients with prostatic carcinoma. *Eur Urol*, 23:348,1993.
- 13- Rudoni, M., Antonini, G, Favro, M.: The clinical value of PSA and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *Eur-J-Nucl-Med*, 22(3):207, 1995.
- 14- Gleave, M.E., Coupland, D., Drachenberg, D., Cohen, L., Kwong, S., Goldenberg, S.L. at al.: Ability of serum prostate specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology*, 47(5): 708, 1996.