

# PROSTAT. KANSERİNİN TANI VE TEDAVİSİNİN MONİTÖRİZE EDİLMESİNDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİN DEĞERİ

THE VALUE OF PROSTATIC SPESİFİK ANTİJEN IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING THE TREATMENT OF PROSTATIC CANCER

AKALIN, Z., AYDOĞANLI, L., BAYKAM, M., TARHAN, F.

Ankara Numune Hastahanesi I. Üroloji Kliniği

## ÖZET

Bu çalışmada, prostat spesifik antijenin prostat kanserinin tanı ve tedavisinin monitörizasyonundaki değeri, daha önceden prostat kanseri tanısı almış ve herhangi bir tedavi uygulanmamış 46 hasta üzerinde araştırıldı. Kontrol grubu olarak 15 BPH'lı ve herhangi bir yakınması ve hastalığı olmayan 15 genç erişkin erkek alındı. Tümünde PSA ve PAP ölçümleri yapılarak elde edilen veriler, birbirleriyle ve mevcut metastazlarıyla karşılaştırıldı. Tedavileri planlanan 46 hastadan 43 tanesinin takibi yapılarak sonuçlar rapor edildi.

Sonuç olarak bulgularımız, PSA'nın prostat kanserinin tanısında yararlı bir marker olduğunu ancak en değerli ve güvenilir olduğu alan ise evrelendirme ve tedavinin monitörizasyonundaki rolü olduğunu düşündürmektedir.

## SUMMARY

In the present study, the value of prostatic specific antigen in diagnosis and following the treatment of prostatic cancer was investigated in 46 patients, whose diagnosis were prostatic cancer and none of them were treated before. 15 patients whose diagnosis were BPH and 15 young and healthy man were included to our study as a control group. In all patients and control group, the assay of PSA and PAP were performed and the values were compared with each other and their existing metastases. The treatments of 46 patients were planned and the results of 43 patients followed successfully were reported.

Our findings suggest that, PSA is a useful marker in the diagnosis of the prostatic cancer. But, it's most reliable and valuable field is in the staging and following the treatment of the prostatic cancer.

## GİRİŞ

Prostat kanserinin tanı ve tedavisinin takibinde yararlı olabilecek çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu tümör belirleyicilerinden biri de ilk kez 1979 yılında Wang ve arkadaşları tarafından araştırılan prostat spesifik antijendir (PSA)(1).

PSA, 34000 molekül ağırlığında bir glikoprotein olup, prostatik duktusların lümenlerinde olduğu kadar, prostatik duktal epiteliyal hücrelerin sitoplazmalarında da bulunur. Enzimatik ve immünolojik olarak prostatik asit fosfatazdan farklıdır. PSA, normal prostat, BPH, prostat kanseri ve onun metastazlarında bulunmaktadır. Ancak diğer normal veya malign dokularda görülmez (1,2).

Guinan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, evrelere göre PSA'nın spesifikliğı ve spesifitesi şöyle bulunmuştur: Evre A'da spesifiklik %10, B'de %24, C'de %53, D'de ise %92'dir. Spesifite ise %95 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada, daha önceden prostat kanseri tanısı almış ve herhangi bir tedavi uygulanmamış 46 hasta, BPH'lı 15 ve hiçbir yakınma ve hastalığı olmayan 15 genç erişkin erkek incelemeye alınarak, tümünde PSA ve PAP düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen veriler birbirleriyle ve mevcut metastazlarıyla karşılaştırılmış ve PSA'nın etkinliğı hakkında fikir edinilmeye çalışılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Prostat kanseri tanısı almış ve tedavi görmemiş 46 hasta, BPH tanısı mevcut olan 15 ve normal 15 genç erişkin erkek çalışma kapsamına alındı.

Prostat kanserli 46 hastanın yaş ortalaması 65.05 yıl, BPH'lı 15 hastanın yaş ortalaması 68.7 yıl ve normal 15 genç erişkin erkeğin yaş ortalaması ise 31.27 yıldı.

Prostat kanserli hastalarda patolojik evrelendirme işlemi; akciğer grafisi, İVP, transrektal veya transperineal iğne biyopsisi, abdominal ve transrektal ultrasonografi, lenfo sintigrafisi, CT ve kemik sintigrafisi gibi tanı yöntemlerinin bir kısmı veya tümü yapılarak oluşturuldu. Vakaların tümünün histopatolojik tanısı prostat adenokarsinomudur (Gleason grade'lendirme sistemine göre)(3,4,5).

Evrelendirilen ve tedavileri planlanan hastalar üçer aylık aralıklarla kontrole çağrılarak PSA ve PAP düzeyleri ölçülmüş ve bu sırada hastanın klinik durumu gözönüne alınarak gerekli görülen diğer ilave testler de yapılmıştır.

Çalışma gruplarına dahil edilen kişilere ait kan örnekleri prostata yönelik manuplasyonlardan önce veya işlemin türüne göre değişmek üzere 3-12 gün sonra alınmıştır. Kan örnekleri kuru bir tüpe alınarak ve en fazla 4 saat bekletilerek çalışma laboratuvarına gönderilmiştir. PSA düzeyleri, I<sup>125</sup> işaretli çift antikor radyoimmünoassay yöntemiyle kantitatif olarak ölçülmüştür. PAP ise kalorimetrik olarak tayin edilmiştir (6,7).

## BULGULAR

Prostat kanserli 46 hastada elde edile PSA ve PAP düzeyleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo I: Prostat kanserli 46 hastada evrelere göre PSA ve PAP düzey ortalamaları

Evre	Hasta No	(%)	PSA (N:0-4 ng/ml)	PAP (N:0-2 U/dl)
A	5	(%10.86)	5.3	1.72
B	5	(%10.86)	10.82	2.50
C	10	(%21.73)	33.40	2.70
D	26	(%56.52)	73.51	7.22

Verilerimize göre, evre A prostat kanserinde PSA normalden 2.75 kat, B'de 2.39 kat, C'de 9.31 kat ve D'de ise 18.86 kat yükselmektedir. PAP ise, evre A prostat kanserinde normalden 0.65 kat, B'de 1.6 kat, C'de 5.35 kat ve evre D'de 3.67 kat artmaktadır.

Tüm evreler gözönüne alındığında ortalama PSA artış miktarı 58.33 ng/dl., PAP artışı ise 6.18 U/dl.dir.

Elde ettiğimiz verilere göre, prostat kanserli 46 hastanın 16'sında PSA'nın yükselen tek marker olduğu saptanmıştır (%34.78). PAP'ın yüksek olduğu tüm vakalarda PSA'nın da yüksek olduğu tespit edilmiştir.

PSA'sı aşırı derecede yüksek olan 33 hastanın 31'de ekstrakapsüler yayılım tespit edilmiştir (%93.93).

Kontrol grubunda yer alan ve BPH tanılı 15 hastada ortalama PSA değeri 5.88 ng/ml ve PAP düzeyleri ise 2.02 U/dl olarak bulunmuştur. Yine kontrol grubunda yer alan, normal, genç erişkin erkeklerdeki PSA düzeyi ortalaması 0.47 ng/ml. ve PAP düzeyi ortalaması ise 0.6 U/dl olarak saptanmıştır.

Tüm evreler gözönüne alındığında toplam 46 prostat kanserli hastanın 20 tanesinde PAP'ın yüksek olduğu (%43.47), PSA'nın ise 38 tanesinde yükseldiği (%82.60) gözlenmiştir (Tablo 2).

Kontrol grubunda yer alan 15 BPH'lı hastanın bir tanesinde PSA, iki tanesinde ise PAP yüksek olarak bulunmuştur. PSA için spesiflik %93.3, PAP için ise %86.6'dır. Yine kontrol grubunda yer alan normal 15 genç erişkin erkeğin hiç birisinde PSA ve PAP değerlerinin yükselmediği gözlenmiştir. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde, PSA için spesifliğin %97, PAP için ise %93.93 olduğu gözlenmiştir.

Tablo 2: Prostat kanserli 46 hastada evrelere göre PSA ve PAP düzeylerinin yüksek olma oranları

Evre	Hasta sayısı	Yüksek PSA (No)	(%)	Yüksek PAP (No)	(%)
A	5	2	(%40)	1	(%20)
B	5	3	(%60)	1	(%20)
C	10	8	(%80)	4	(%40)
D	26	24	(%92.3)	14	(%53.8)

Tablo 3: Takip edilen 43 prostat kanserli hastada PSA ve PAP değerlerinin ortalamaları.

Evre	Hasta (No)	PSA ortalaması (ng/ml)	PAP ortalaması (U/dl)
A	5	3.66	2.36
B	4	10.72	1.76
C	7	22.20	4.50
D	27	58.04	7.15

Tablo 4: Takip edilen 43 prostat kanserli hastada PSA ve PAP yükselme oranları

Evre	Hasta (No)	Yüksek PSA (No)	(%)	Yüksek PAP (No)	(%)
A	5	1	(%20)	1	(%20)
B	4	1	(%25)	1	(%25)
C	7	3	(%42.85)	2	(%28.57)
D	27	16	(%59.25)	9	(%33.33)

Tedavilerini planlayıp takip ettiğimiz 46 prostat kanserli hastanın 3 tanesi takipten çıkmış ve 43 hasta takipte kalmıştır. Takip edilen bu hastalardaki PSA ve PAP değerlerinin ortalamaları tablo 3'de görülmektedir.

İzlenen hastalarda PSA ve PAP'ın yükselme oranları ise tablo 4'de görülmektedir. Tüm evreler gözönüne alındığında PSA'nın yükselme oranı %51.56, PAP'ın yükselme oranı ise %30.23'dür.

Prostat kanserli hastaların PSA ile monitörizasyonunda PSA düzeyleri normal sınırlarda olan 21 hastanın sadece 2'sinde klinik olarak tedaviye cevap alınamadığı anlaşılmıştır. Yanlış negatiflik oranı %9.52'dir.

PSA düzeyleri normalden yüksek olan 22 hastanın 19'nun klinik durumlarıyla PSA korelasyon göstermiştir. 3 hasta ise klinik olarak stabil olarak seyretmekteydi. Yanlış pozitiflik oranı %13.63 olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Her yıl tanı konulan 80000 yeni prostat kanseri vakası, tanı ve tedavide kullanılabilecek daha güvenilir ve pratik yöntemler geliştirme çabalarını hızlandırmaktadır (4).

Prostat kanseri için ideal bir tümör markerinin hassasiyeti ve spesifitesinin %100 olması gerekmektedir. Ne yazık ki, henüz elimizde böyle bir ideal marker yoktur.

PAP için literatürde bildirilen, evre A prostat kanserinde %10, evre B'de %20, evre C'de %36, evre D'deki %77 hassasiyet oranları çalışmamızdaki değerlerle uyumlu bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız evre A için %20, evre B için %20, evre C için %40 ve evre D için %53.8 dir. PAP spesifitesi ise %86.6 olarak bulunmuştur.

1979 yılından beri araştırılan PSA'nın hassasiyeti, evre A'da %10, evre B'de %24, evre

C'de %53 ve evre D'de ise %92 olarak bildirilmiştir (2). PSA'nın spesifitesi ise %95 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz sırasıyla, %40, %60, %80 ve %92.3 değerleri literatürle uyumludur. PSA'nın spesifitesi ise %92.3 olarak bulunmuştur.

1986'da Siddal, prostat kanserli hastalarda hastalık ilerlediğinde PAP düzeylerinin normal sıvılarda kalmasına karşın, PSA düzeylerinde önemli yükselmeler olduğunu bildirmiştir (6).

Pontes ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada ekstrakapsüler yayılımı olan prostat kanserli-lerde PSA'nın %94 oranında 10 ng/ml'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (7).

Ercole ve arkadaşları ise aktif stage D<sub>2</sub> prostat kanserli hastalarda PSA'nın %98 oranında yükseldiğini ve bu hastaların %22'sinde tek yükselen marker olduğunu rapor etmişlerdir. PSA'nın aşırı yükseldiği hastaların %93'ünde ekstrakapsüler yayılım bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %97'sinde PSA'nın klinik durumu yansıttığı ileri sürülmüştür (5,8,9,10,11).

Araştırmamızda 46 hastanın 16'sında PSA'nın tek yükselen marker olduğu saptanmıştır (%34.78). Serimizde PAP'ın yüksek olduğu vakalarda PSA'da yüksek olarak bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada PSA'sı aşırı yükselen (normalin 4 katı) 33 hastanın 31'inde ekstrakapsüler yayılım tespit edilmiştir (%93.93).

Tedavisini planlayıp takibe aldığımız hastaların 43'ünden elde ettiğimiz verilere göre, 21 hastada PSA düzeylerinin normal olduğunu, ancak bunların 2'sinin PSA düzeyleri ile klinik ve diğer laboratuvar bulgularının uyumlu olmadığını belirledik (%90.47).

PSA'ları normalin üzerinde ölçülen 22 hastanın 19'unda klinik ve laboratuvar olarak hastalıklarında gerileme veya stabilleşme olmadığı ve progresyon gösterdiği saptanmıştır (%86.36). Bu hastaların, ya önerdiğimiz tedaviye uymadıkları veya hastalıklarının uygulanan tedaviye cevapsız olduğu düşünülmüştür.

Yaptığımız çalışmanın sonucu olarak şunu söyleyebiliriz; prostat kanserli hastalardaki PSA'nın klinik deneyimleri artırılmalıdır. Yeni PSA testlerinin duyarlılık ve spesifitelerinin kıyaslanması ve bir hükme varılabilmesi için bu, oldukça önemlidir. Çalışmamız, prostat kanserinde PSA'nın tanı ve tedavinin takibindeki rolünü araştırmaktır. Elde ettiğimiz veriler bu alanda PSA'nın PAP'tan üstün olduğunu ortaya koymaktadır. PSA bu amaçla kullanılan en önemli markerlerden biridir. Ancak PSA'nın, erken prostat kanserlerinin tanısında çok güvenilir olduğunu söylemek mümkün değildir. Evre arttıkça PSA'nın duyarlılığı artmaktadır.

PSA'nın en yararlı ve güvenilir olduğuna inandığımız alanı prostat kanserinin monitörizasyondaki rolüdür. Tedavisinin planlandıktan sonra takibe alınan bir hastada saptanabilecek yüksek bir PSA değeri, hastanın tedaviye yanıt vermediğini düşündürerek tedbirler alınmasını sağlayabilir. Ayrıca tedaviden önce düşük bir evrede olan prostat kanserli hastada, tedavi sırasında saptanabilecek yüksek bir PSA düzeyi ekstrakapsüler yayılımı düşündürerek yeniden evrelendirmeye gidilmesi yönünden bir uyarıcı olabilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Wang M.C., Valenzuela L.A.: Purification of human prostatic specific antigen. *Invest. Urol.*, 17:259,1979.
- 2- Guinan P., Bhatti R. and Ray P.: An evaluation of prostate specific antigen in prostatic cancer. *J.Urol.* 137:686,1987.
- 3- Catalona W.J. ad Scott W.W.: Carcinoma of the prostate in *Campbell's Urology*, Walsh P.C., Gittes R.E., Perlmutter A.D., Stamey T.A. (Edit.), Vol.2, Philadelphia, W.B. Saunders Co.pp 1463-1534,1986.
- 4- Silverberg E. and Lbrea J.A.: A review of American Cancer Society, estimates of cancer cases and deaths, CA, 33:2,1983.
- 5- Ercole C.J., Lange P.H.: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J.Urol.*, 138:1181,1987.