



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ  
Cilt: 15, Sayı: 1, 7-14, 1989

## PROSTAT KANSERİNDE PROSTATİK SPESİFİK ANTİJENİN DEĞERİ

### THE VALUE OF PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN IN PROSTATIC CARCINOMA

EROL, D., KUYUMCUOĞLU, U., MATAY, E., GERMİYANOĞLU, C. (\*)

#### GİRİŞ

Prostat kanserinin tanısında son elli yılda birçok ajan, tümör belirleyici olarak gösterilmiştir. Bu ajanların çoğu nonspesifik olmasına rağmen, prostatik spesifik antijen (PSA) ve daha yeni dönemlerde olmak üzere, monoklonal antikor alfa pro 3. TURP 27, D 83-21 v.d. gibi birçok ajan da tümöre özgül olmasa bile, en azından organa özgül olarak gösterilmiştir (1, 2, 3). Bunlar içinde 34000 D. molekül ağırlığında, 6.9 izoelektrik noktaya sahip bir glukoprotein olan prostatik spesifik antijen, diğerlerine göre daha geniş olarak araştırılmıştır (4).

Biz bu makalemizde kliniğimizde takip edilen 21 prostat Ca olgusu ile 21 kontrol olguda araştırdığımız alkalen fosfataz, total asit fosfataz, prostatik asit fosfataz ve prostatik spesifik antijen değerlerini karşılaştırmalı olarak sunmak istiyoruz.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

1 Nisan 1987 ile 1 Eylül 1987 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 49-81 yaşları arasında histopatolojik olarak prostat Ca tanısı konmuş ve daha önce tedavi görmemiş 21 olgu ile, 56-75 yaşları arasında prostatizm şikâyetleri ile kliniğimize başvuran 21 olgu kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubundaki hastalara açık cerrahi veya transüretal rezeksiyon ile prostatektomi uygulandı. Patolojik tanı BPH olarak rapor edildi. Ancak bu olguların üçünde primer hastalığa ek olarak mesane Ca ve bir olguda da multipl myelom vardı. Prostat Ca olgularını evlendirenken akciğer grafisi, IVP, abdominal ve rektal ultrasonografi, total kemik sintigrafisi gibi

(\*) S.S.Y.B. Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği

tanı yöntemleri kullanıldı. Ayrıca çalışma kapsamına giren olgularda preoperatif olarak, kimyasal yolla alkalen fosfataz, total asit fosfataz ve prostatik asit fosfataz seviyeleri ölçüldü.

PSA ölçümünde ise; katı fazda, iki özgül bağlanma ile yürütülen RIA yöntemi kullanıldı. Önce; serum plastik bir topun üzerine kaplanmış ve özgül bir noktadan PSA molekülünü bağlayabilen monoklonal bir antikor ile muamele edildi. Daha sonra, PSA'ın özgül olarak ikinci bir noktasına bağlanabilen, ikinci ve işaretli bir monoklonal antikor ile tepkimeye sokuldu. Böylece (birinci antikor-PSA-ikinci antikor sandviç kompleksi), haline getirildi. Plastik topa ne kadar PSA bağlandı ise o kadar da işaretli ikinci antikor bağlandı ve o oranda sayım elde edildi. Standart eğri çizimi için 0'dan 100 ng/ml'ye değişen standart serumlar, çalışılıp sayıldı. Bilinmeyen örneklerin konsantrasyonu ise sayımdan giderek, grafikten elde edildi. PSA'ın 0-4 ng/ml arasındaki değerleri normal olarak kabul edildi. 4 ng/ml üzerindeki değerleri ise anlamlı kabul edildi(\*) .

## BULGULAR

49-81 yaşları arasındaki 21 prostat Ca'lı olgunun ortalama yaşı 65.1 idi (Tablo 1).

TABLO 1: Prostat Kanseri Olgularında Değerlendirme

Yaş	Evre	Grade	Alk.F. (26-96 Ü/ml)	Asit F. (0-4 Ü/ml)	PAP (0-2 Ü/ml)	PSA (0-4 ng/ml)
65y	A	3	88.2	2.8	—	12
60y	D	3	99	2.3	0.4	1.8
75y	D	3	—	0.9	—	76
49y	B	3	106	8.1	1.35	45
69y	D	3	—	0.5	1.92	43
77y	D	2	68	0.5	1.11	23
56y	C	3	—	0.3	—	16
78y	A	1	—	3.6	0.1	2
60y	B	2	—	2.7	1.1	11
80y	B	2	67.2	2.8	1.13	19
76y	D	3	92.8	3.6	0.1	115
60y	A	2	—	0.4	2.24	5
68y	D	3	—	—	—	23
72y	D	3	—	—	—	132
67y	A	2	—	1.5	0.1	14
65y	A	3	—	—	—	14
69y	A	3	—	—	—	12
81y	D	3	—	—	6.2	150
64y	A	2	—	—	1.6	6
70y	D	3	92	2.4	9.6	115
68y	D	3	106.4	4.5	2.4	70

Ortalama 65.1 y

TABLO 2: Prostat Kanseri Olgularının Evrelere Göre Dağılımı

Evre A	7 olgu	% 33
Evre B	3 olgu	% 14
Evre C	1 olgu	% 4
Evre D	10 olgu	% 48

TABLO 3: Prostat Kanseri Olgularında Grade'lerin Evrelere Göre Dağılımı

Evre A	Grade 1	1 olgu	% 14
	Grade 2	3 olgu	% 42
	Grade 3	3 olgu	% 42
Evre B	Grade 2	2 olgu	% 66.6
	Grade 3	1 olgu	% 33.3
Evre C	Grade 3	1 olgu	% 100
Evre D	Grade 2	1 olgu	% 10
	Grade 3	9 olgu	% 90

TABLO 4: Prostat Kanseri Olgularının Evrelere Göre Çeşitli PSA Değerlerinin Dağılımı

Evre	PSA değerleri (ng/ml)				
	0-4	4-10	10-20	20-40	40'ın üzeri
A	% 14	% 28	% 58	% 0	% 0
B	% 0	% 0	% 66.6	% 0	% 33.3
C	% 0	% 0	% 100	% 0	% 0
D	% 10	% 0	% 0	% 20	% 70

TABLO 5: Ortalama PAP ve PSA Değerinin Evrelere Göre Dağılımı

Evre	PAP (0-2 Ü/ml)	PSA (0-4 ng/ml)
A	1.01	9.2
B	1.19	25
C	—	16 (Bir olgu)
D	2.95	78.9

TABLO 6: Ortalama PAP ve PSA Değerlerinin Grade'lere Göre Dağılımı

Grade	PAP (0-2 Ü/ml)	PSA (0-4 ng/ml)
1	0.1	2
2	1.21	13
3	3.99	61.77

Olguların yedisi evre A olup bunların biri Grade 1, üçü Grade 2 ve üçü Grade 3 bulundu (Tablo 2 ve 3). Bu evredeki hastaların ortalama prostatik asit fosfataz değeri 1.01 Ü/ml, prostatik spesifik antijen değeri ise 9.2 ng/ml idi (Tablo 5). Olguların birinde PSA 0-4 ng/ml, ikisinde 4-10 ng/ml ve dördünde 10-20 ng/ml arasında idi (Tablo 4).

Olguların üçü evre B olup bunlardan iki olgu Grade 2 ve bir olgu Grade 3 bulundu (Tablo 2 ve 3). Bu evredeki hastaların ortalama prostatik asit fosfataz değeri 1.19 Ü/ml, prostatik spesifik antijen değeri ise 25 ng/ml bulundu (Tablo 5). İki olguda PSA 10-20 ng/ml arasında, bir olguda ise 40 ng/ml'den fazla idi (Tablo 4).

C evresinde sadece bir olgu olup Grade 3 bulundu. PSA değeri 16 ng/ml olup 10-20 ng/ml arasında yer alıyordu (Tablo 2, 3, 4, 5).

Olgulardan on tanesi evre D olup bunların iri Grade 2 ve diğer dokuz tanesi Grade 3 idi (Tablo 2 ve 3). Bu evredeki hastaların ortalama prostatik asit fosfataz değeri 2.95 Ü/ml, prostatik spesifik antijen değeri ise 78.9 ng/ml idi (Tablo 5). Olguların birinde PSA 0-4 ng/ml, ikisinde 20-40 ng/ml, yedisinde ise 40 ng/ml'den yüksek idi.

PAP Grade 1'de 0.1 Ü/ml, Grade 2'de 1.21 Ü/ml ve Grade 3'de 3.99 Ü/ml iken PSA Grade 1'de 2 ng/ml, Grade 2'de 13 ng/ml ve Grade 3'de 61.77 ng/ml bulunmuştur (Tablo 6).

PAP evre A'daki dört olgunun birinde ve evre D'de altı olgunun üçünde artarken, B ve C evrelerindeki olgularda normal kalmış, PSA ise evre A'daki yedi olgunun altısında, B ve C evresindeki bütün olgularda ve evre D'deki on olgunun dokuzunda normal değerinin üzerinde bulunmuştur (Tablo 7).

PAP onüç olgunun dördünde yükselirken, PSA yirmibir olgunun ondokuzunda yükselmiştir (Tablo 8).

56-76 yaşları arasındaki kontrol grubundaki 21 olgunun ortalama yaşı 66.08 idi (Tablo 9). Bu olguların dördünde prostat dışı kansere rastlanmıştır. Bu gruptaki toplam yirmibir olgunun sadece birinde (% 4.76) PSA 4 ng/ml'nin üstünde bulunmuştur. PAP ise onbeş olgunun ikisinde yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

TABLO 7: PAP ve PSA'in Duyarlılığının Evrelere Göre Dağılımı

Evre	PAP	PSA
A	% 25	% 86
B ve C	% 0	% 100
D	% 50	% 90

**TABLO 8: Prostat Kanseri Olgularında PAP ve PSA Duyarlılık Oranlarının Karşılaştırması**

PAP	% 30 duyarlı
PSA	% 91.5 duyarlı

**TABLO 9: Kontrol Grubu Olgularında Değerlendirme**

Yaş	His.Tanı	Alk.F. (26-96 Ü/ml)	Asit F. (0-4 Ü/ml)	PAP (0-2 Ü/ml)	PSA (0-4)
65y	BPH	128	2.8	2.4	0.
60y	BPH	72	2.0	2.0	10
62y	BPH	—	1.1	0.6	1.
75y	BPH	66	1.2	0.2	4
64y	BPH	93.3	1.8	0.4	3
63y	BPH	90	2.0	0.2	0
65y	BPH	200	3.7	3.6	1
67y	BPH	92	1.8	0	0
69y	BPH	—	2.0	0.3	0
62y	BPH	—	—	—	0
64y	BPH	—	—	—	2.
68y	BPH	—	—	—	3
72y	BPH	98	3.4	0	2
76y	BPH	—	—	—	3
67y	BPH	—	—	—	2.
73y	BPH	82.4	1.3	0.1	2.
68y	BPH	—	—	—	3
62y	Mes.Ca	82.4	1.3	0.2	2.
70y	Mes.Ca	—	1.6	0.1	3
61y	Mul.mye	112	1.7	0	1.
56y	Mes.Ca	—	2.8	1.3	1.

Ortalama 66.08 y

**TABLO 10: Kontrol Grubu Olgularında PAP ve PSA Spesifite Oranlarının Karşılaştırması**

PAP	% 87.5 spesifik
PSA	% 95.2 spesifik

## İRDELEME

Prostat kanserinde en ideal belirleyicinin duyarlılık ve spesifitesi % 100 olmalıdır. Bu ideal sonuca ulaşmak henüz mümkün değildir. Bütün çabalar son elli yıl içinde prostat Ca için, en iyi tümör belirleyicisi olarak kabul edilen PAP'dan daha üstün duyarlılık ve spesifitesi olan bir tümör belirleyici bulmak yönündedir. 1936'da Gutman tarafından asit fosfataz testlerinin sonuçlarının bildirilmesinden beri prostat Ca belir-

leyicisi üzerindeki gelişmede dört devre oluşmuştur (5). Asit fosfataz enziminin araştırmasıyla geçen 1936-1965 arasındaki birinci devre (6), 1966'dan 1979'a kadar süren ve radyoimmünassay ve immünelektroforez testlerini içeren ikinci devre (7), şu anda üçüncü devre olan PSA'da bulunmaktayız. Dördüncü devre olan monoklonal antikor devresi yeni başlamaktadır.

Prostatik asit fosfataz testi, prostat Ca için en önemli belirleyici olarak süregelip, genellikle evre A ve B için % 0, evre C için % 30 ve evre D için % 70 civarında bir duyarlılığa sahiptir. Biz bundan dolayı prostatik asit fosfatazın duyarlılığı ve spesifitesini, PSA'in duyarlılığı ve spesifitesiyle karşılaştırdık.

1980'de Lindholm'un araştırmasında; enzim prostatik asit fosfatazın duyarlılığının % 39 ve spesifitesinin % 94 olduğu bildirilmiştir (8). 1982'de Fair'in araştırmasında; enzim prostatik asit fosfataz duyarlılığının % 27 ve spesifitesinin % 92.5 olduğu bildirilmiştir (9). 1979'da Mahan'ın araştırmasında; immünassay yöntemle prostatik asit fosfatazın duyarlılığı % 36 ve spesifitesi % 97 oranında bulunmuştur (10). Yine 1980'de Griffiths'in araştırmasında; immünassay prostatik asit fosfatazın duyarlılığı % 48 ve spesifitesi % 91 oranında bulunmuştur (11). Bizim araştırmamızda prostatik asit fosfataz duyarlılığı % 30 ve spesifitesi % 87.5 oranında bulunmuştur.

Prostatik asit fosfatazın spesifitesinin duyarlılığından çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu konudaki diğer yayınlarla bizim araştırmamız uyum göstermektedir (Tablo 11).

TABLO 11: Prostatik Asit Fosfatazın Duyarlılık ve Spesifite Oranları

	<u>Duyarlılık</u>	<u>Spesifite</u>
1979 Mahan	% 36	% 97
1980 Lindholm	% 39	% 94
1980 Griffiths	% 48	% 91
1982 Fair	% 27	% 94
1987 Araştırmamız	% 30	% 87.5

TABLO 12: Prostatik Spesifik Antijenin Duyarlılık ve Spesifite Oranları

	<u>Duyarlılık</u>	<u>Spesifite</u>
1982 Kuriyama	% 79	% 59
1987 Guinan	% 68	% 91
1987 Araştırmamız	% 91.5	% 95.25

(\*) TANDEM-R-PSA. Hybritech Corp., 11095 Torreyana Rd., San Diego, California, 92121

1982'de Kuriyama'nın araştırmasında; prostatik spesifik antijenin duyarlılığı % 79 ve spesifitesi % 59 olarak bildirilmiştir. 1987'de Guinan'ın araştırmasında; prostatik spesifik antijenin duyarlılığı % 68 ve spesifitesi % 91 oranında bulunmuştur (12, 13). Bizim araştırmamızda PSA'in duyarlılığı % 91.5 ve spesifitesi % 95.4 olarak bulunmuştur. Prostatik spesifik antijenin spesifitesinin duyarlılığından daha yksek olduğu gcrulmektedir. Bu konudaki diğer yayınlarla bizim araştırmamız uyum gstermektedir (Tablo 12).

Gcruldugu gibi prostatik asit fosfataz ve prostatik spesifik antijen arasında spesifite oranında onemli bir fark yoktur. Bizim calışmamızda bu oran % 87.5'a % 95.24'dur. Diğer yayınlarda da bu oran % 93.4'e % 91'dir. Prostatik asit fosfataz ve prostatik spesifik antijen arasındaki esas fark duyarlılıkta olmaktadır. Bu oran bizim araştırmamızda % 30'a % 91.5'dur. Diğer yayınlarda da bu oran % 39'a % 68'dir. Bu yayınlarda PAP tayininde radyoimmunassay ve immunelektroforez yontemleri kullanıldığı iwin, PAP'ın duyarlılığı daha yksek bulunmuştur. Bizim araştırmamızda PAP tayini iwin kimyasal yontemler kullanıldığından, PAP'ın duyarlılığı daha duşuk bulunmuştur. Diğer araştırmalarda evrelerdeki olgu sayısı yakın olduğu halde, bizim araştırmamızda olguların yarısına yakını evre D'de olduğundan PSA'in duyarlılığı diğerlerinden yksek çıkmıştır. PAP ve PSA'in birbirine yakın spesifitede olmalarına rağmen, PSA'in duyarlılığının cok daha yksek olması, PSA'in PAP'dan daha etkili bir tumor belirleyici olduğunu gstermektedir.

Bizim araştırmamızda PSA değeri ortalama olarak Grade 1'de 2 ng/ml, Grade 2'de 13 ng/ml ve Grade 3'de 61.77 ng/ml'dir (Tablo 6). Bu da PSA'in serumdaki değerinin grade artıkcđa ykşeldiğini gstermektedir.

Gene araştırmamızda PSA değeri ortalama olarak evre A'da 9.2 ng/ml, evre B'de 25 ng/ml, evre C'de 16 ng/ml (evre C tek olgudur) ve evre D'de 78.9 ng/ml'dir. Bu sonucla da PSA'in serumdaki değerinin evre artıkcđa ykşeldiği gcrulmektedir (Tablo 5).

Araştırmamızda PSA ve PAP'ın spesifitesinin birbirine yakın olduğu, PSA'in PAP'dan cok daha duyarlı olduğu, hastalığın evresi ve grade'di artıkcđa serum PSA değerinin ykşeldiği gcrulmuştur.

## SONUÇ

Bütün bu sonucları değerlendirdiğimizde, erken evrede prostat Ca'lı olguların tesbitinde tarama yontemi olarak PSA'in oldukca değerli olduğu ve hastalığın takibinde PSA değerlerindeki değişimin yol gsterici olduğu gcrulmektedir.

Biz PSA'in prostat kanserinde rutin tetkik olarak kullanılmasını duşunuyoruz. Yalnız, her şeye rağmen bu araştırmadaki olgu sayısı azdır. Bu konudaki daha geniş araştırmalar tumor belirleyicinin guvenilirliğini daha acık olarak ortaya koyacaktır.

## ÖZET

Son yıllarda prostat kanserinin tanısında en güvenilir tümör belirleyicilerden biri olan prostatik spesifik antijen olduğu bildirilmiştir.

Kliniğimize başvuran prostat kanserli olgularda prostatik spesifik antijenin spesifitesi ve duyarlılığı araştırılmış ve tümör belirleyici olarak değerini belirten veriler elde edilmiştir.

## SUMMARY

At recent years it is reported that PSA is one of the most reliable marker of prostat Ca.

In our clinic the specificity and sensitivity of PSA in prostat Ca is studied and datas showing the value of PSA as a tumor marker are obtained.

## KAYNAKLAR

1. Ware, J.L., Paulson, D.F., Parks, S.F. and Webb, K.S.: Production of monoclonal antibody alpha-pro 3 recognizing a human prostate carcinoma antigen. *Cancer Res.*, 42: 1215. 1982.
2. Starling, J.J., Sieg, S.M., Beckett, M.L., Wirth, P.R., Wahap, Z., Schellhammer, P.F., Ladaga, L.E., Poleskic, S. and Wright, G.L.: Human prostate tissue antigens defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer Res.*, 46: 367. 1986.
3. Starling, J.J., Sieg, S.M., Beckett, M.L., Schellhammer, P.F., Ladaga, L.E. and Wright, G.L.: Monoclonal antibodies to human prostate and bladder tumor-associated antigens. *Cancer Res.*, 42: 3084. 1982.
4. Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 17: 159. 1979.
5. Gutman, E.B., Sproul, E.E. and Gutman, A.B.: Significance of increased phosphatase activity of bone at site of osteoblastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. *Amer. J. Cancer.*, 28: 485. 1936.
6. Gutman, A.B. and Gutman, E.B.: An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin. Invest.*, 17: 473. 1938.
7. Foti, A.G., Cooper, J.F., Hershman, H. and Malvaez, R.R.: Detection of prostatic cancer by solid phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *New Engl. J. Med.*, 297: 1357. 1977.
8. Lindholm, G.R., Stilton, S., Liedtke, R.J. and Batjer, J.D.: Prostatic acid phosphatase by radioimmunoassay. Sensitivity compared with enzymatic assay. *J.A.M.A.*, 244: 2071. 1980.
9. Fair, W.R., Heston, W.D.W., Kadmon, D., Crane, D.B., Catalona, W.F., Ladenson, J.H., McDonald, J.M., Noll, B.W. and Harvey, G.: Prostatic cancer. acid phosphatase, creatine kinase-BB and race: a prospective study. *J. Urol.*, 128: 735. 1982.
10. Mahan, D.E. and Doctor, B.P.: A radioimmunoassay for human prostatic acid phosphatase-levels in prostatic disease. *Clin. Biochem.*, 12: 10. 1979.
11. Griffiths, J.C.: Prostate-specific acid phosphatase: re-evaluation of radioimmunoassay in diagnosing prostatic disease. *Clin. Chem.*, 26: 433. 1980.
12. Kuriyama, M., Wang, M.C., Lee, C.L., Killian, C.S., Papsidero, L.D., Inaji, H., Loo, R.M., Lin, M.F., Nishiura, T., Slack, N.H., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue-specific antigens. *J. Natl. Cancer Inst.*, 68: 99. 1982.
13. Guinan, P., Bhatti, R. and Ray, P.: An evaluation of prostate specific antigen in prostatic cancer. *J. Urol.*, 137: 686. 1987.