PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN 2.5-4 NG/ML ARALIĞINDA PSAD VE PROSTAT BİYOPSİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of PSAD and Prostate Biopsy Results in Prostat Specific Antigen Between 2.5-4 ng/mL

Yasin CEYLAN, Bülent GÜNLÜSOY, Ertugrul ŞEFİK, Özgü AYDOĞDU, Tansu DEĞİRMENCİ, Yusuf Kadir TOPÇU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir

Yasin CEYLAN, Uzm. Dr.
Bülent GÜNLÜSOY, Doç. Dr.
Ertugrul ŞEFİK, Uzm. Dr.
Özgü AYDOĞDU, Doç. Dr.
Tansu DEĞİRMENCİ, Doç. Dr.
Yusuf Kadir TOPÇU, Dr.

İletişim:
Uzm. Dr. Yasin CEYLAN,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir
Tel: (0232) 250-5050
e-mail:
dryasinceylan@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 20.04.2017
Kabul tarihi/Accepted: 25.04.2017

Bozok Tıp Derg 2017;7(3):11-5
Bozok Med J 2017;7(3):11-5

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; PSA 2.5- 4 ng/ml arasında olan hastaların verilerini ve bu aralıkta kanser saptama oranını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında hastanemizde Prostat Kanseri (PCa) şüphesi olan ve total PSA değeri 2.5-4 ng/ml olan 83 hastadan alınan prostat biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. PSA yüksekliği ve/veya anormal rektal muayene bulgusu ile kliniğimize başvuran her hastaya transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi uygulandı. Hastaların yaşları, total PSA değerleri, PSAD, prostat volümleri, parmakla rektal muayeneleri ve prostat biyopsisi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuç: Hastaların ortalama yaşı 64.1±8.3 (43-78) idi. 0rtalama PSA degerleri 3.1±0.8 ng/ml idi. 16 hastada prostat kanseri saptandı. 67 hastada benign patolojiler saptandı. Prostat kanseri saptanan hastaların yaşları, PSA, PSAD, prostat volümleri sırası ile; 63.1±9.4. 3.34±0.37. 0.06±0.01, 50.1±9.6 idi. Prostat kanseri saptanmayan grupta ise bu değerler; 64.4±8.6, 3.23±0.4, 0.05±0.01, 66.1±17.7 idi. Yalnızca prostat boyutu; prostat kanseri saptanan hastalarda anlamlı olarak küçük saptandı. 22 hastada anormal rektal muayene bulgusu saptandı. 16 (%19.2) hastada prostat kanseri saptandı. Hastaların ortalama gleason skoru 6.5 (6-8) idi.

Tartışma: PSA 2.5-4 ng/ml aralığında kanser saptama oranımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Bu hastaların klinik olarak tedavi edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle 2.5 ng/ml PSA seviyesinde hastalara prostat biyopsisi yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Sözcükler: *Prostat spesifik antijen 2.5-4ng/ml; Prostat kanseri; Prostat biyopsisi*

ABSTRACT

Objective: The aim of this study; we retrospective analyzed data of the results of prostate biopsy of patients who had the prostate specific antigen (PSA) levels between 2.5- 4 ng/ml and we evaluate to the cancer detection rate in this range.

Material and Methods: Between January 2011 and December 2014, prostate biopsy results from 83 patients with a total PSA level of 2.5-4 ng / mL, which were suspected to be PCA in our hospital, were evaluated retrospectively.Each patient underwent transrectal ultrasound guided prostate biopsy. The age, total PSA, prostate volume, digital rectal examination and pathology result were evaluated for each patient.

Results: The mean age of the patients was 64.1 ± 8.3 (43-78). Mean PSA values were 3.1 ± 0.8 ng/ml. Prostate cancer was detected in 16 patients. Benign pathologies were detected in 67 patients. Patients with prostate cancer is detected; Ages, PSA, PSAD, prostate volumes; 63.1 ± 9.4, 3.34 ± 0.37, 0.06 ± 0.01, 50.1 ± 9.6, respectively. In the group without prostate cancer, these values were; 64.4 ± 8.6, 3.23 ± 0.4, 0.05 ± 0.01, 66.1 ± 17.7, respectively. Only small prostate size was found significant in prostate cancer patients.Abnormal digital rectal examination was found in 22(%26) patients .Prostate cancer was detected in 16 (19.2%) patients. Gleason score of Prostate cancer patients were 6.5 (6-8).

Conclusion: Our cancer detection rate in PSA range 2.5-4 ng / ml was found to be consistent with the literature. We think that these cancers should also be treated clinically. For this reason we suggest to do prostate biopsy for patients who have PSA level over 2.5 ng / ml.

Keywords: *Prostate-specific antigen 2.5-4ng/ml; Prostate cancer; Prostate biopsy*

GİRİŞ

Prostat kanseri erkekler arasında en yaygın sağlık sorunlarından biridir. Akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebi olarak kabul edilir. Prostat kanseri dünyada beşinci en sık görülen kanserdir. (1)

Prostat Kanserinin (PCa) tarama, teşhis ve tedavi takibi serum prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyesi ile yapılmaktadır. PSA ilk olarak Wang ve ark. tarafından bulunmuş ve prostata özgü bir protein olması nedeniyle iyi huylu Prostat Büyümesi (BPH) ile PCa ayırımı için klinik kullanımı zamanla artmıştır. PSA prostatik duktal epitel ve asiner hücreler tarafından üretilen 33 kdalton ağırlığında bir glikoproteindir ve serin proteaz kimotripsin benzeri aktiviteye sahiptir (2). Yapı olarak kallikrein ailesine benzer ve ejakülatın likefaksiyonundan sorumludur (3). Ancak kansere değil dokuya özgüldür (4). Bu nedenle prostat bezinin iyi huylu büyümesi, enfeksiyon ve apse gibi durumlarda da yükselebilmektedir (5). Ayrıca prostata yapılan girişimlerde ve rektal manipülasyonlarda da serum PSA'nın etkilendiği ileri sürülmektedir(6).

PSA kansere özgü değildir organa özgüdür. Bundan dolayı serum PSA seviyesinin bir çok faktörden etkilenmesi ve prostatın kanser dışında diğer patolojilerinde de serum PSA seviyesinin değişmesi PSA'nın iyi bir tümör belirleyicisi olma özelliğini sınırlamaktadır. PSA sınır değeri 4 ng/dl olarak kabul edilmektedir (7). Son yıllarda yapılan çalışmalar da bu değerin daha aşağılara çekilmesi yönünde sonuçlar yayınlamışlardır.

Bu çalışmada PSA değeri 2.5-4 ng/ml olan hastalarımızın prostat biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarını mevcut literatür verileri ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında hastanemizde PCa şüphesi olan ve total PSA değeri 2.5-4 ng/ml'nin altında olan 83 hastadan alınan prostat biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Total PSA değeri 2.5 -4 ng/ml olan ve/veya rektal muayene'de (PRI)'de nodül, asimetri düzensizlik olması prostat biyopsisi için endikasyon olarak kabul edilmiştir. Bu hastalar idrar tetkikleri normal ve yakın zamanda PSA seviyesini yükseltecek ürolojik manipülasyon yapılmamış hastalar idi. PSA değerleri Beckman Hybritech PSA kiti ile, kandaki serumdan çalışıldı. Tüm biyopsiler kliniğimizde bulunan General Electric Logiq Alpha USG aleti, transrektal prob ve uygun ataşmanla yapıldı.

Prostat boyutları yükseklikxgenişlikxboyx0.52 formülü kullanılarak hesaplandı. Biyopsiden 1 gün önce başlayarak Siprofloksasin 500 mg ile günde 2 kez olmak üzere antibiyotik verildi ve işlemden 3 gün sonrasına kadar devam edildi. Rutin olarak hastalara işlemden 1 saat önce rektal lavman uygulanmış ve işlem öncesinde hastalara girişim ve oluşabilecek komplikasyonlar anlatılmıştı. Tüm hastaların prostat, mesane ve seminal vezikülleri; biyopsi alınmadan hemen önce TRUS ile incelendi. Hastalara lokal anestezik olarak periprostatik blokaj yapıldı. Biyopsi litotomi pozisyonunda, 18 Gauge 30 cm otomatik biyopsi iğnesi kullanılarak alındı.

Elde edilen veriler; hastaların yaşı, total PSA değerleri, TRUS ile ölçülen prostat hacimleri ve tümör saptanma oranları açısından incelendi.
İstatistiksel analizde iki grup arasındaki karşılaştırmalar t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında hastanemizde PCa şüphesi olan ve total PSA değeri 2.5-4 ng/ml'nin altında olan 83 hastadan alınan prostat biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 64.1±8.3 (43-78) idi. PSA değerleri 3.1±0.8 ng/ml idi. (tablo1).

Tablo1: Hastaların demografik verileri

	Beningn Patoloji	Prostate cancer	p
Yaş	64.4±8,6	63,1±9,4	0,462
PSA	3,23± 0,4	3,7± 0,9	0,658
PSAD	0,05±0,01	0,06±0,01	0,864
Prostat volümü	66,2±17,7	50,1±7,0	<0.001

Prostat biyopsisi yapılan olguların PRİ'de prostat da 17 hastada nodül, 5 hastada asimetri ve düzensizlik saptandı. Ortalama PSA değerleri PCa ve BPH saptanan grupta sırasıyla 3.34±0.37 ng/ml ve 3.23±0.4 ng/ml olarak saptandı (p>0.05). Ortalama prostat hacmi PCa hastalarında 50.1±9.6 cm3 (38-78 cm3) ve benign olan hastalarda 66.2±17.7 m3 (38-91 m3) idi (p<0.05). Prostat kanseri saptanan hastaların PSAD 0.06±0.01 benign patoloji grubunda 0.05±0.01 olarak saptandı. Biyopsi alınan kor sayısı ortalama 10.1 (6-12) idi. 22 hastada BPH, 14 hastada BPH+kr.prostatit, 9 hastada BPH+PIN, 6 hastada BPH+ASAP, 10 hastada kr.prostatit, 4 hastada kr.prostatit+PIN, 2 hastada kr.prostatit+ASAP saptandı. Biyopsi sonucu prostat kanseri olan hasta sayısı 16 idi ve hastaların ortalama Gleason skoru 6.5 (6-8) idi (tablo2).

Tablo2: Hastaların Prostat biyopsi patolojileri

Patolojik tanı	n
BPH	22
BPH+Kr.Prostatit	14
BPH+PIN	9
BPH+ASAP	6
Kr.prostatit	10
Kr.prostatit +PIN	4
Kr.prostatit +ASAP	2
Prostat Kanseri	16
Gleason 3+3	*9*
Gleason 3+4	*4*
Gleason 4+3	*2*
Gelason 4+4	*1*

TARTIŞMA

Prostat kanseri genellikle ileri yaş grubu hastalığı olarak bilinse de PSA'nın tarama testi olarak kullanılmasıyla tanı yaşı düşmüştür. Özellikle tarama programlarıyla bu hastalığın erken tanısı ve definitif tedavisi mümkün olmaktadır. Hastalığa özgü ve spesifik bir belirteç halen bulunmamıştır. Ancak PSA yüksekliği olan ve/veya PRİ'si, şüpheli olan hastalara TRUSbx önerilmektedir ve ilk olarak Hodge ve ark.'larının 1989'da sextant biyopsi metodunu tarif etmiştir.(8,9). Ancak PSA yüksekliği ile ilgili herhangi bir eşik değer belirtilmemiştir. Bununla beraber prostat biyopsisi için kullanılacak PSA eşik değerinin ne olması gerektiği konusu tartışmalıdır. Biyopsi endikasyonu için sınır değer 4 ng/ml eşik değeri yaygın olarak kullanılsa da, hem prostat kanseri mortalitesini hem de gereksiz yere yapılan PSA ölçümlerini ve prostat biyopsisi sayısını etkili şekilde azaltacak bir PSA eşik değeri bilinmemektedir. Prostat biyopsisi için PSA'nın sınır değeri 4 ng/ml'nin altında kabul edilirse prostat kanseri tanısı alan hasta sayısı artığı bununla birlikte gereksiz PSA ölçümlerine ve prostat biyopsilerine yol açtığı bildirilmektedir. Prostat biyopsisi için PSA'nın sınır değeri 4 ng/ml'nin üstündeki değerler kabul edilirse gereksiz yapılan prostat biyopsisi ve PSA ölçümlerini azalttığı, ancak klinik önemli prostat kanserlerinin tanısının konmasının gecikeceği bildirilmiştir (10).

Catalona ve ark.'ları PSA değerleri 2.6 ng/ml ile 4 ng/ml arasında ve PRİ'leri normal olan toplam 332 hastayı kapsayan çalışmalarının sonucunda; 73(%22) hastada prostat biyopsisinde kanser tespit emişler, radikal prostatektomi yapılan bu hastaların %81'nin organa sınırlı kanseri mevcut iken, %17 klinik olarak düşük volümlü kanser saptamışlardır (11). 2004 yılında yayınlanan ve finasteridin prostat kanserindeki koruyucu etkisini inceleyen randomize kontrollü bir çalışma olan Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) sonuçları bu konuda önem taşımaktadır. PCPT'da serum PSA değerleri 4 ng/ml'nin altında olan ve PRİ'si normal olan 2950 hasta çalışmaya alınmış ve bu hastalara prostat biyopsisi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan 449 (%15.2) hastada kanser saptanmış ve PSA değeri 3.1 ile 4.0 ng/ml olan grupta %26.9 olarak saptanmıştır. Bu çalışma da; PSA değeri 0.5 ng/ml'nin altında ve 0.6-1.0 ng/ml arasında olan erkeklerde sırasıyla %6.6 ve %10.1 oranında kanser saptanmış ve PSA değeri arttıkça PCa riski arttığı vurgulanmıştır (12).

Bu çalışmada genel olarak düşük PSA değerlerindeki düşük gradeli prostat kanseri saptanmasının yanı sıra önemli miktarda yüksek gradeli prostat kanseri de saptanmakta olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da 7 hastada gleason skoru 7 ve üstünde idi. Bu da düşük PSA değerlerinde de tedavi gerektiren ve ciddi sonuç-

lara yol açabilecek azımsanmayacak sayıda hastaların olduğudur.

Gilbert ve ark'ları 36.316 hastanın alındığı çalışmalarında; PSA sınır değerleri belirleyici tanı gücünü araştırmışlar. PSA sınır değeri 2-2.5 ng/ml aralığında kanser saptama oranlarını %21.8 olarak bulmuşlar. PSA 2.5-4 ng/ml ile 4-10 ng/ml aralıklarında kanser saptama oranlarını sırasıyla %27.4 ve %30.0 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre; PSA 2.5 ng/ml sınır değeri kanser tanısını %12.8 artırır iken fazladan biyopsi sayısını %14 oranında artırdığı bulunmuştur. Sınır değer olarak PSA 2.5 ng/ml'nin kullanımın gerektiği belirtilmiştir (13). Ülkemizde yapılan PSA 2.5-4 aralığında olan 63 hastanın alındığı çalışmada 12 (%19) hastada prostat kanseri saptamışlar ve literatürle uyumlu bulduklarını belirtmişlerdir (14). Yine Rashid ve ark. Yaptıkları çalışmalarında PSA sınır değerini 4 ng/ml den 2.5 ng/ml çektiklerinde %28 hastada prostat kanserini yakaladıklarını belirtmişler ve sınır değerin 2.5 ng/ml olması gerektiğini bildirmişlerdir (15).

Literatürde prostat boyutu ile prostat kanseri arasında ilişki değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Briganti ve arkadaşları, 3412 hastayı kapsayan çalışmalarında prostat boyutu küçüldükçe; ekstarkapsüler yayılımın, seminal vezikül invazyonunun ve tümör yükünün arttığını göstermişlerdir. Makalelerinin sonucunda küçük prostatlarda ki tümörün daha agresif karakterde olduğunu belirtmişlerdir. 1602 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise prostat ağırlığı ile yüksek gradeli hastalık, pozitif cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılım ve biyokimyasal rekürrens açısından ilişki bulmuşlardır ve prostat boyutunun hastalığın tedavi başarısı açısından bir prediktör olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Gershman ve ark.ları prostat boyutu ile gleason upgrade arasında ters orantı olduğunu belirtmişler. Bizim çalışmamızda prostat kanseri saptadığımız hastaların prostat boyutları anlamlı olarak prostat kanseri saptanmayan hastalardan daha küçüktü. Total PSA değerinin prostat volümüne bölünmesiyle hesaplanan PSAD biyopsiye karar vermede ve gereksiz prostat biyopsilerini azaltacağını gösteren çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur. Benson ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarında PCa olanlarda BPH olanlara göre PSAD'ni yüksek saptamışlardır ve PSAD için 0.15 sınır değeri belirlemiş ve bu değerin üzerinde PCa riskinin arttığını göstermiştir (16). Catalona ve ark. da PSA 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda PSAD 0.15 kestirim değeri alınarak yapılan biyopsilerde kanserlerin %50'ye yakınının saptanabileceğini bildirmişlerdir (17). Yamamoto ve ark. yaptıkları çalışmalarında PSAD arttıkça prostat kanseri saptama oranın arttığını belirtmişlerdir. PSAD <0.1 olan 18 hastadan 1 (%5,6) hastada prostat kanseri saptarlarken, PSAD >0.5 olan 50 hastadan 35 hastada (%70) prostat kanseri saptadıklarını belirtmişlerdir(19). Bizim çalışmamızda da prostat kanseri saptanan hastalarda PSAD değeri 0.06±0.01, prostat kanseri saptanmayan grupta 0.05±0.01 olarak bulduk. Ancak istatistiksel olarak fark saptamadık.

Sonuç olarak, PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan hastalarda yapılan prostat biyopsilerinde klinik açıdan önemli, organa sınırlı, önemli oranda prostat kanseri tespit edilmektedir. Bununla beraber alt üriner sistem semptomları ile polikliniğe başvuran hastalar da PRİ yapılması ve bunun kesinlikle atlanmaması önemli oranda PCa'nin teşhisine yardımcı olmaktadır. Ancak bu konuda daha geniş hasta serilerine ve daha uzun takip protokollerine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Printz C. Many unknowns in low-risk prostate cancer treatment. Ongoing studies and biomarker research may shed light on best approach. Cancer. 2009;115:4645-6.
2. Wang MC, Valenzuala LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979;17: 159.
3. Lilja II: A kallikrein like serin protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin İnvest. 1985;76: 1899.
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Eng J Med. 1987;317: 909.
5. Brawer MK: Laboratory studies for the detection of carcinoma of prostate. Urol Clin North Am. 1990;17: 759-67.
6. Stamey TA: PSA in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. Monogr Urol. 1989;10: 49-50.
7. Ng TK, Vasilareas D, Mitterdorfer AJ, Maher PO, Lalak A. Prostate cancer detection with digital rectal examination, prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and biopsy in clinical urological practice. BJU Int. 2005;95:545-8.
8. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer:

diagnosis and treatment. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (Clinical guideline; no. 175);2014.
9. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989;142:71-4.
10. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: re ceiver operating characteristic curves. J Urol. 1994; 152(11):2037-42.
11. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA. 1997; 277: 1452-5.
12. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004; 350: 2239- 46.
13. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/ mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. Urology. 2005;65(3):549-53.
14. Bodakçı NM, Bozkurt Y, Atar M, Hatipoğlu NK, Penbegül N, Söylemez H, et al. Düşük prostat spesifik antijen değeri olan hastalara yapılan transrektal prostat biyopsi sonuçları. Dicle Tıp Mecmuası. 2012; 39 (2): 238-41.
15. Rashid M, Alam AK, Habib AK, Rahman H, Hossain AK, Salam MA, Rahman S. Efficacy of lower cut off value of serum prostate specific antigen in diagnosis of prostate cancer. Bangladesh Med Res Counc Bull. 2012;38(3):90-3.
16. Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. World J Urol. 1993;11: 206-13.
17. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percent age of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998;279:1542-7.
18. Yamamoto S, Kin U, Nakamura K Hamano M, Nishikawa Transperineal ultrasound-guided 12-core systematic biopsy of the prostate for patients with a prostate-specific antigen level of 2.5–20ng/ml in Japan Int J Clin Oncol. 2005; 10:117–21.