

# Limitations of serum prostate specific antigen

Dr. Thomas Stamey

AUA News, Eylül – Ekim 2002 s. 31-32

Preoperatif Total PSA'nın  $<12$  ng/ml olması, kanser volümüyle, gleason skorla veya radikal prostatektomi sonrası kür şansı ile orantılı değildir. Stamey ve arkadaşları 579 olguyu kapsayan çalışmalarında ameliyat öncesi serum total PSA seviyeleri 2-22 ng/ml olan hastalarda tümör volümünün 0.2 cc'yle 30 cc arasında olduğunu göstermişlerdir. Gleason skoru 4-5 arasında olan hastalarda da tümör volümü 0.2 cc ile 30 cc arasında değişkenlik göstermekteydi. Bu grup hastadan radikal prostatektomi yapılan 406'sının 3 yılı geçen takiplerinde takibinde preoperatif PSA'ları 2-12 ng/ml arasında olan hastalar arasında PSA rekürensisi açısından da fark yoktur. Dolayısıyla belirtilen aralıkta total PSA değerleri olan hastalardaki tümör yükünü bu parametreye dayanarak önceden belirlemek olanaksızdır.

Bu durumda, 2-12 ng/ml aralığında PSA'yı neyin artırdığının tartışılması gerekir. Buradaki neden olasılıkla BPH'dır. Yapılan başka bir çalışmada total PSA düzeyleri 2-15 ng/ml olan BPH'lı hastalarda prostat ağırlığının ortalama 20-50 gr arasında değiştiği gösterilmiştir. Yukarıda belirtilen, prostat kanserli hastaları irdeleyen çalışmadaki kanserlerin hepsinin periferik zondan kaynaklandığı, BPH'nın ise transisyonel zondan kaynaklandığı düşünülürse, BPH dokusunun total PSA seviyesini yükseltmede ne kadar anlamlı olduğu daha da ortaya çıkar. Bu savı destekleyen diğer bir çalışma da, tüm BPH dokusunun çıkartıldığı Millin operasyonundan sonra serum PSA'nın ilk değerinin %1'ine kadar düştüğü ve sonrasında da yıllar boyu aynı düşüklükte devam ettiğinin gösterildiği çalışmadır.

Amerika'daki ürologların %10'unun prostat biyopsilerini değerlendiren Urocor'un çalışmasında iki kez biyopsi yapılan 62537 hastanın patolojilerinin değerlendirilmesinde total PSA  $<4$  ng/ml ve 4-10 ng/ml arası olan kişilerde gleason derecesi 4-5 olarak saptananlar arasında fark yoktur. Aynı istatistiksel anlamsızlık kanserli alan yüzdesi, ve DNA polidy için de geçerlidir. Bu çalışmada

evre T1c, yaşları 50-79 olan 5006 olguyu içeren alt grup 1 ng/ml PSA aralıklarında irdelendiğinde, total PSA 4-10 ng/ml arasındaki hastalarda pozitif biyopsi oranı açısından istatistiksel bir anlamlılık bulunmamış; ancak yaşla pozitif biyopsi oranı arasında ileri derecede anlamlılık saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Dolayısıyla yaşın düşük PSA aralığında pozitif biyopsiyi belirlemede PSA düzeyinden daha anlamlı bir gösterge olduğu söylenebilir.

Düşük aralıktaki PSA'nın prostattaki kanser volumünü göstermediği yönündeki ilginç bir çalışma da Orozco ve arkadaşları tarafından Detroit'te trafik kazası nedeniyle ölen kişilerin otopsilerinde yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmada 20-80 yaşları arasında 525 erkeğin prostatının incelenmesinde 20-30 yaş grubundakilerin %8'inde invaziv kanser saptanmış, kanser oranının dekadlarla orantılı olarak arttığı ve 70-80 yaş grubunda kanser oranının %83 olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmadan çıkacak ilk sonuç, prostat kanserinin yaşamın erken yıllarında başladığıdır. Konuyu bilimsel platformdan felsefi platforma çekecek olursak, bu çalışmaya dayanarak, yirmili yaşlar itibarıyla uygun gerekçelerle (PSA yüksekliği, serbest / total PSA oranının düşük olması, şüpheli nodül?) yeteri kadar biyopsi yaparsak, eninde sonunda prostat kanseri tanısı konabileceğini gerçek olarak kabullenmek gerekir.

Ancak Stamey'in yukarıda belirtilen çalışmalarında, gleason derecesi 4-5 ve PSA  $< 12$  ng/ml olan olgularda PSA yüksekliğinin ana nedeninin BPH dokusu olduğu gösterilmiştir. Yani bir anlamda düşük PSA yükselmelerinde, PSA'ya dayalı biyopsi endikasyonu koyarken, kanser olmayan dokunun yükselttiği biyolojik belirleyiciye dayanıyoruz; yani bir anlamda, doğru bir veriyle yanlış yoldan doğru bir sonuca ulaşıyoruz.

Bu savı destekleyen başka bir çalışma da Collins ve arkadaşlarının, şüpheli rektal muayene nedeniyle biyopsi yapılan hastaların %28'inde kanserin, şüpheli nodül saptanmayan tarafta ortaya çıktığını gösterdikleri araştır-

**Tablo 1.** Dört yıllık takipte değişik PSA parametrelerinde göre biyopsi endikasyonu değişen hasta sayıları

Biyopsi endikasyonu	PSA anomali	İkinci kontrol		Herhangi bir kontrol		Ardıl 2 kontrolde normal kalan	
		N	Normale inen	N	Normale inen	Bir önceki Kontroldeki Kontroldeki	Normal kalan
PSA>4.0ng/ml	172	154	46 (%30)	154	68 (%44)	40	32 (%80)
PSA>2.5ng/ml	319	291	76 (%26)	291	116 (%40)	62	40 (%65)
YÖPSA	139	117	43 (%37)	117	64 (%55)	35	29 (%83)
SPSA<%25	156	143	50 (%35)	143	76 (%53)	43	32 (%74)

madır. Araştırmacılar bu bulgularından hareketle, prostat kanserinin bazı olgularda tesadüfen yakalandığını ileri sürmüşler, hatta makalelerinde bunu “mutlu bilimsel tesadüf” olarak isimlendirmişlerdir. Benzer bir çalışma da Vis ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu araştırmada,

- PRİ veya TRUS’la şüphelenilen bölgenin aksi tarafında kanser olması,

- Radikal prostatektomide <0.5 cc kanser olması

- Şüpheli korda kanser saptanmışken, diğer kordlarda kanser saptanması,

tesadüfi kanser kriterleri olarak belirlenmiş ve düşük PSA aralıklarında PRİ inceleme ile %37, TRUS ile %33 oranında tesadüfi kanser bulduklarını belirtmişlerdir.

PSA ve türevlerinin biyopsi endikasyonu koydurmada her zaman güvenilir olmadığını gösteren bir diğer çalışmada araştırmacılar, 1991-1994 yılları arasında Polip Prevention Trial kapsamında taramaya alınan erkeklerde yıllar içinde PSA ölçümlerindeki değişikliği biyopsi endikasyonları açısından analiz etmişler ve ilk ölçümde total PSA >4.0 ng/ml olması nedeniyle biyopsi endikasyonu konması gereken hastaların %30-44’ünün PSA seviyelerinin takip eden yıllarda normale indiğini saptamışlardır (tablo 1).

Tabloda da görüldüğü gibi hangi

kritere göre biyopsi endikasyonu konulursa konulsun, ikinci kontrolde hastaların yaklaşık üçte birinde, herhangi bir kontrolde ise yaklaşık yarısında bu kriterde normale dönme olmaktadır. Doğal olarak her yüksek PSA kanseri göstermediği gibi, normale inen PSA da kanser olmadığını göstermez, ancak bu veriler biyopsi endikasyonu koymada aşırı agresif olunmaması gerektiğini de ortaya koymaktadır. Bu çalışmada prostat kanseri olan hasta adedi bilinmediği için, kullanılan parametreye göre saptanan kanser oranı hakkında bir şey söylemek olanaksızdır, öte yanda total PSA düzeyi 5.0 ng/ml, SPSA oranı %24 ve rektal

muayenesi normal olan 60 yaşında bir hastada biyopsi yapmadan önce üç ay bekleyip yeniden laboratuvar tetkikleri istemek de yanlış olmaz.

Tanı koydurmada yukarıda belirtilen sınırlamaları olan PSA, radikal prostatektomi sonrasındaki başarıyı öngörmeye de yetersizdir. Stamey’in bir diğer çalışmasında, kanser volümü 6cc veya daha fazla, preoperatif PSA ortalama 21 ng/ml olan radikal prostatektomi yapılmış hastaların 3.6 yıllık takiplerinde, kesin kür olan 79 hastayla, rekürens gösteren 112 hasta PSA’ya dayanarak belirlenmemiştir. Bu çalışmada kesin kür ve rekürens olan hastaları belirleyen bir numaralı etmen kanser volü-

*Klinik açıdan önemsiz kanser volümü olarak Epstein’in belirlediği kanser volümününün 0.5 cc’den az olması kriteri, bu volümdeki kanserin insan yaşamını tehdit etmeyeceği varsayımını da birlikte getirmiştir. Bunu takip eden bir çalışmada Epstein yaptıkları radikal prostatektomilerden %26-29’unda kanser volümününün 0.5 cc’den az olduğunu, hatta olguların %6’sında, kanser volümününün patoloj tarafından saptanamayacak kadar küçük olduğunu belirtmiştir. Serisindeki hastaların hemen hepsinde kanser tanısının yüksek PSA sayesinde konduğu göz önüne alınırsa, preoperatif PSA’nın kanserin agresivitesini veya volümünü veya gleason skorunu belirlemedeki yetersizliği daha belirgin olarak ortaya çıkar.*

## KAYNAKÇA

1. Stamey TA, Jhnhstone IM, McNeal JE ve ark.: Preoperative serum PSA levels between 2 and 22 ng/ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morhlogy: PSA cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. J Urol 167:103, 2002
2. Stamey TA, McNeal JE, Yemeto CM ve ark.: Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. JAMA281:1395,1999
3. Stamey TA: Preoperative serum prostate specific antigen below 10 ng/ml predicts neither the presence of prostate cancer nor the the rate of postoperative PSA failure Clin Chem 47: 631,2001
4. Orozco R, O'Dowd G, Kunnel B ve ark.: Observation on pathology trends in 62537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. Urology 51:186, 1998
5. Collins MM, Barry NJ, Ransohoff DF: Detection of early prostate cancer: serendipitous or systematic? JAMA 279: 1438: 1998
6. Stamet TA, Freiha FS, McNeal JE ve ark.: Localized prostate cancer. Cancer 71: 932, 1993

*“...ama başka bir gerçek de Amerika Center for Disease Control and Prevention verilerine göre belirtilen yaş grubundaki hastaların %80’den fazlası kardiovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, hipertansiyon ve kazalar sonucu ölmeleridir. Prostat kanserinin tanısı ve tedavisi giderek ekonomik bir olay haline gelmektedir. Yapılması gereken, ölüm oranı bu kadar düşük olan bu kanserde hangi hastalarda radikal tedaviye gereksinim olduğu, bir adım ötesinde hangilerinde tanıya gerek olduğunu ortaya koyabilecek göstergelerin bulunmasıdır.”*

mü ve gleason skor 4-5 olan kanser yüzdesi olarak bulunmuştur.

Bu noktada tartışılması gereken klinik açıdan önemsiz olarak nitelendirilen kaç prostat kanserli hastaya radikal prostatektomi yapıldığıdır. Klinik açıdan önemsiz kanser volümü olarak Epstein’in belirlediği kanser volümünün 0.5 cc’den az olması kriteri, bu volümdeki kanserin insan yaşamını tehdit etmeyeceği varsayımını da birlikte getirmiştir. Bunu takip eden bir çalışmada Epstein yaptıkları radikal prostatektomilerden %26-29’unda kanser volümünün 0.5 cc’den az olduğunu, hatta olguların %6’sında, kanser volümünün patolog tarafından saptanamayacak kadar küçük olduğunu belirtmiştir. Serisindeki hastaların hemen hepsinde kanser tanısının yüksek PSA sayesinde konduğu göz önüne alınırsa, preoperatif PSA’nın kanserin agresivitesini veya volümünü veya gleason skorunu belirlemedeki yetersizliği daha belirgin

olarak ortaya çıkar. Bu cümleden olarak tartışılmaya açılması gereken soru, örneğin 70 yaşındaki bir hastada %20’den az alanda gleason skoru 4-5 olan 3cc’den az kanserin klinik açıdan önemli olup olmadığı, bunun yapıdaki kanserin yaşamı tehdit edip etmeyeceğidir. Doğal olarak bu sorunun yanıtının bulunması neredeyse olanaksızdır ama başka bir gerçek de Amerika Center for Disease Control and Prevention verilerine göre belirtilen yaş grubundaki hastaların %80’den fazlası kardiovasküler hastalıklar, solunum hastalıkları, hipertansiyon ve kazalar sonucu ölmeleridir.

Prostat kanserinin tanısı ve tedavisi giderek ekonomik bir olay haline gelmektedir. Yapılması gereken, ölüm oranı bu kadar düşük olan bu kanserde hangi hastalarda radikal tedaviye gereksinim olduğu, bir adım ötesinde hangilerinde tanıya gerek olduğunu ortaya koyabilecek göstergelerin bulunmasıdır.