

Farklı Prostat Spesifik Antijen Değeri Aralıklarında PSA Dansitesinin Prostat Kanseri Saptamadaki Diagnostik Önemi

The Diagnostic Value of Prostate Specific Antigen Density in the Different Prostate Specific Antigen Range Detect Prostate Cancer

Dr. Mahir KARTALMIŞ^a
Dr. Sacit Nuri GÖRGEL^a
Dr. Cengiz GİRGIN^a
Dr. Çetin DİNÇEL^a

^a1. Üroloji Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 11.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 23.08.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sacit Nuri GÖRGEL
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
1. Üroloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
sngorgel@hotmail.com

ÖZET Amaç: Transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde sistematik prostat biyopsisi alınmış olgularda patolojik olarak prostat kanseri veya benign prostat hiperplazisi (BPH) tanısında farklı prostat spesifik antijen (PSA) değerleri aralıklarında PSA dansitesi (PSAD) önemini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde 2004 ve 2010 yılları arasında prostat kanseri şüphesi ile TRUSG eşliğinde biyopsi alınan 983 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar PSA ve PSAD'larına göre gruplara ayrıldı. Farklı PSA aralıklarında PSAD'ın tanısal değeri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 983 hasta arasında biyopsi sonucuna göre kanser saptanan 269 (%27.36) hastanın ortalama yaş ($p < 0.001$), PSA ($p = 0.004$) ve PSAD ($p = 0.005$) değerleri BPH saptanan 714 hastadan yüksek bulunurken, prostat hacimleri ($p < 0.001$) daha küçük bulundu. Farklı PSA aralıklarında dansite karşılaştırıldığında PSA 4 ng/mL ($p = 0.826$) altındaki hastaların patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken, PSA 4-10 ng/mL ($p < 0.001$) ve 10 ng/mL ($p = 0.008$)'den büyük hastalar için anlamlı farklılık vardı ve PSAD arttıkça malignite riski artmaktaydı. PSA ve PSAD ROC eğrilerini karşılaştırdığımızda tüm hastalarda ($p = 0.008$) ve PSA 4-10 ng/mL ($p < 0.001$) grubunda PSA ve PSAD'ın tanısal değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken PSA 10 ng/mL ($p = 0.1952$)'den büyük olan grupta anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Sonuç: Prostat spesifik antijen değeri yüksek olan erkeklerin büyük bir çoğunluğunun bulunduğu grupta, PSA değerinin 4-10 ng/mL arasında, PSAD'ın vereceğimiz klinik kararda bize yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Prostat tümörleri; prostat spesifik antijen; prostat spesifik antijen (146-154)

ABSTRACT Objective: In this study we investigated importance of prostate specific antigen density (PSAD) in the diagnosis of prostate cancer or benign prostatic hyperplasia (BPH) in the different prostate specific antigen (PSA) values on systematic prostate biopsy with transrectal ultrasonography (TRUSG). **Material and Methods:** TRUSG guided prostate biopsies of 983 patients were evaluated retrospectively between 2004 and 2010. Patients were categorized according to PSA and PSA density. The diagnostic value of PSAD was compared in the different PSA ranges. **Results:** Of the patients 269 were detected as prostate cancer and 714 patients were diagnosed BPH. Median age ($p < 0.001$), PSA ($p = 0.004$) and PSAD ($p = 0.005$) values of prostate cancer cases were higher than patients diagnosed BPH but prostate volume ($p < 0.001$) was small in prostate cancer. The pathologic results compared in patients with PSA level less than 4 ng/mL ($p = 0.826$) had no significant difference. But there was significant difference in pathologic results in the patients with PSA 4-10 ng/mL ($p < 0.001$) and higher than 10 ng/mL ($p = 0.008$). When PSAD increased probability of malignancy was higher. When the diagnostic value of PSA and PSAD was evaluated statistically significant differences were found in the ROC curves of PSA and PSAD in all patients ($p = 0.008$) and patient with PSA level 4-10 ng/mL ($p < 0.001$). However patients with PSA level higher than 10 ng/mL ($p = 0.1952$) had no statistically significant difference. **Conclusion:** PSAD can be a useful value in clinical decision making in for patients with PSA level 4-10 ng/mL.

Key Words: Prostatic neoplasms; prostate-specific antigen; prostate-specific antigen (146-154)

Erkek popülasyonunda gözlenen en önemli kanserlerden biri olan prostat kanserinin erken tanısı başarılı tedavi için çok önemlidir. Beşinci ve altıncı dekada sıklığı artmaya başlayan benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanserinin ayrımı tedavi planlamasında önem arz etmektedir.¹ Prostat kanseri tanısı serum prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve parmakla rektal muayenenin (PRM) birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısıyla doğrulanması ile gerçekleştirir.² Transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi, günümüzde prostat kanserinin tanısında kullanılan standart yöntemdir.³

Günümüzde prostat biyopsisi endikasyonları arasında en yaygın kullanılan serum PSA düzeyi, prostat kanserinin yanında BPH, prostatit, yaşlanma, prostatik infarkt gibi benign durumlarda da artış gösterir. Prostat kanseri tanısında daha kesin sonuçlar elde etmek için toplam PSA değeri yanında yaşa bağlı PSA, PSA dansitesi (PSAD), transizyonel zon PSAD, serbest PSA/total PSA oranı gibi değerlerden yararlanma yoluna gidilmektedir. Yaş özgü PSA'ya göre biyopsi endikasyonu koyulması, genç hastalarda erken tanı konmasını sağlarken, yaşlı hastalarda tanı konulamayan kanser sayısını kabul edilebilir düzeyde tutmak amaçlanmaktadır. Prostat kanserli hastalarda kompleks haldeki PSA düzeyinin serbest forma göre daha fazla artması bilgisine dayalı olarak gereksiz biyopsi sayısını azaltılıp daha fazla prostat kanseri olgusunu yakalama amacıyla serbest PSA/total PSA oranı kullanılmaktadır.⁴⁻⁶

Prostat kanseri tanısında kullanılan PSA türevlerinin en eskisi PSAD'dır. Kanserli hastalarda, BPH hastalarına göre serum PSA değeri daha yüksektir. PSAD konsepti ile serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesi amaçlanmıştır.⁷ Böylece özgüllüğünün total PSA'ya göre daha yüksek olacağı düşünülmüştür. Burada hareket noktası PSA değerinin prostat hacmine bağlı olarak değişiklik göstermesidir.

Bu çalışmada, TRUSG eşliğinde sistematik prostat biyopsisi alınmış olgularda, patolojik olarak prostat kanseri veya BPH tanısı konulmasında değişik PSA değerleri aralıklarında PSAD'ın önemini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 2004 Eylül ile 2010 Şubat ayları arasında PSA değerleri 4 ng/mL'den yüksek bulunması, parmakla rektal incelemede sertlik veya nodül saptanması üzerine TRUSG eşliğinde prostat biyopsisi alınan 983 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Aktif idrar yolu enfeksiyonu, akut prostatit tanısı, antikoagülan kullanımı olan hastalar çalışmada dışında bırakıldı.

Yapılan TRUSG sırasında tüm hastaların total prostat volümü prolate ellipsoid formül ($\text{volüm} = 0.52 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{yükseklik}$) kullanılarak hesaplandı. Biyopsiler her iki loptan 3 adet periferik zon ve 2 adet uzak lateral olacak şekilde toplam 10 adet alındı. Hastalar PSA değerleri göz önüne alınarak <4 ng/mL, 4-10 ng/mL, >10 ng/mL olacak şekilde üç guruba ayrıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare, nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi ve tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Ayrıca korelasyonlar pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak gerçekleştirilmiştir. "Cut-off" değerlerinin hesaplanmasında Jouden İndeksi metodu kullanılmıştır. Bu amaçla ROC eğrisi kullanılmış ve "cut-off" değerleri için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Çalışmamız %95 güven düzeyinde yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 983 hasta dâhil edildi ve hastaların %72.64'ü BPH, %27.36'sı prostat kanseri tanısı aldı. PSA 4 ng/mL'den küçük hastalarda kanser saptanma oranı %17, PSA 4-10 ng/mL ve 10 ng/mL'den büyük hastalarda ise bu oran sırası ile %19.2 ve %38.1 idi. Hastalar yaş aralığına göre karşılaştırıldıklarında yaş ile birlikte prostat kanserine yakalanma riskinin arttığı gözlenmekteydi. Patoloji sonucu BPH gelen hastaların yaş ile PSA değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon vardı ($p = 0.009$). Prostat kanseri saptanan hastaların yaş ($p < 0.001$), total PSA ($p = 0.004$), PSAD ($p = 0.005$) değerleri BPH tanısı alanlardan yüksek bulunurken, prostat hacimleri ($p < 0.001$) daha küçük bu-

TABLO 1: PSA ve PSAD gruplarının dağılımı.

PSA Grup	PSAD Grup			Toplam
	<0.15	0.15-0.25	>0.25	
<4	38	3	-	41
4-10	308	142	64	514
>10	55	97	276	428
Toplam	401	242	340	983

PSA. Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi.

lundu. Prostat kanseri tanısı alan hastaların rektal muayenesinde sertlik ($p < 0.001$) ve nodül ($p = 0.008$) tespit edilme oranı BPH tanısı alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Prostat kanseri tanısı almış hastalarda PSAD ile tümör tespit edilen kor sayısı ($p < 0.001$) ve Gleason skoru ($p = 0.025$) arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Hastalar PSA aralığı değerlerine göre <4, 4-10 ve >10 ng/mL olarak 3 gruba ayrıldıktan sonra her grup kendi içinde PSAD değerine göre <0.15, 0.15-0.25 ve >0.25 ng/mL/cc olmak üzere üçer gruba ayrıldı (Tablo 1).

PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan hastalarda kanser saptanan ve saptanamayan gruplardaki hastaların yaş ($p = 0.755$), PSA ($p = 0.474$), prostat hacmi ($p = 0.326$) ve PSAD ($p = 0.826$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. PSA'sı 4-10 ng/mL aralığındaki hastalarda kanser saptanan ve saptanamayan gruplardaki hastaların yaş ($p = 0.004$), prostat hacmi ($p < 0.001$) ve PSAD ($p < 0.001$) parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanırken, PSA ($p = 0.316$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. PSA seviyesi 10 ng/mL üstündeki hastalarda kanser saptanan ve saptanamayan gruplardaki hastaların yaş ($p < 0.001$), total PSA ($p = 0.007$), prostat hacmi ($p < 0.001$) ve PSAD ($p = 0.008$) parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Farklı PSAD aralığındaki hastaların klinik bulgularını PSA aralıklarına göre karşılaştırdığımızda her üç grupta da PSA artıka yaş ve prostat hacmi artmaktadır. Gleason skoru açısından karşılaştırıldıklarında sadece 0.25 ng/mL/cc'den büyük grupta PSA artıka Gleason skoru artmakta idi ($p = 0.004$). Pozitif kor sayısı açısından bakıldığında diğer iki grupta (0.15-0.25 ve

>0.25) istatistiksel anlamlı iken PSAD 0.15 ng/mL/cc'nin altındaki grupta PSA artışı ile pozitif kor sayısı artışı arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p = 0.478$). PSA 4 ng/mL altındaki hastaların farklı PSAD aralıklarında patoloji sonucu açısından anlamlı farklılık yok iken ($p = 0.439$), PSA 4-10 ng/mL ve 10 ng/mL'den büyük hastalar için anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$) ve PSAD artıka malignite riski artmaktaydı.

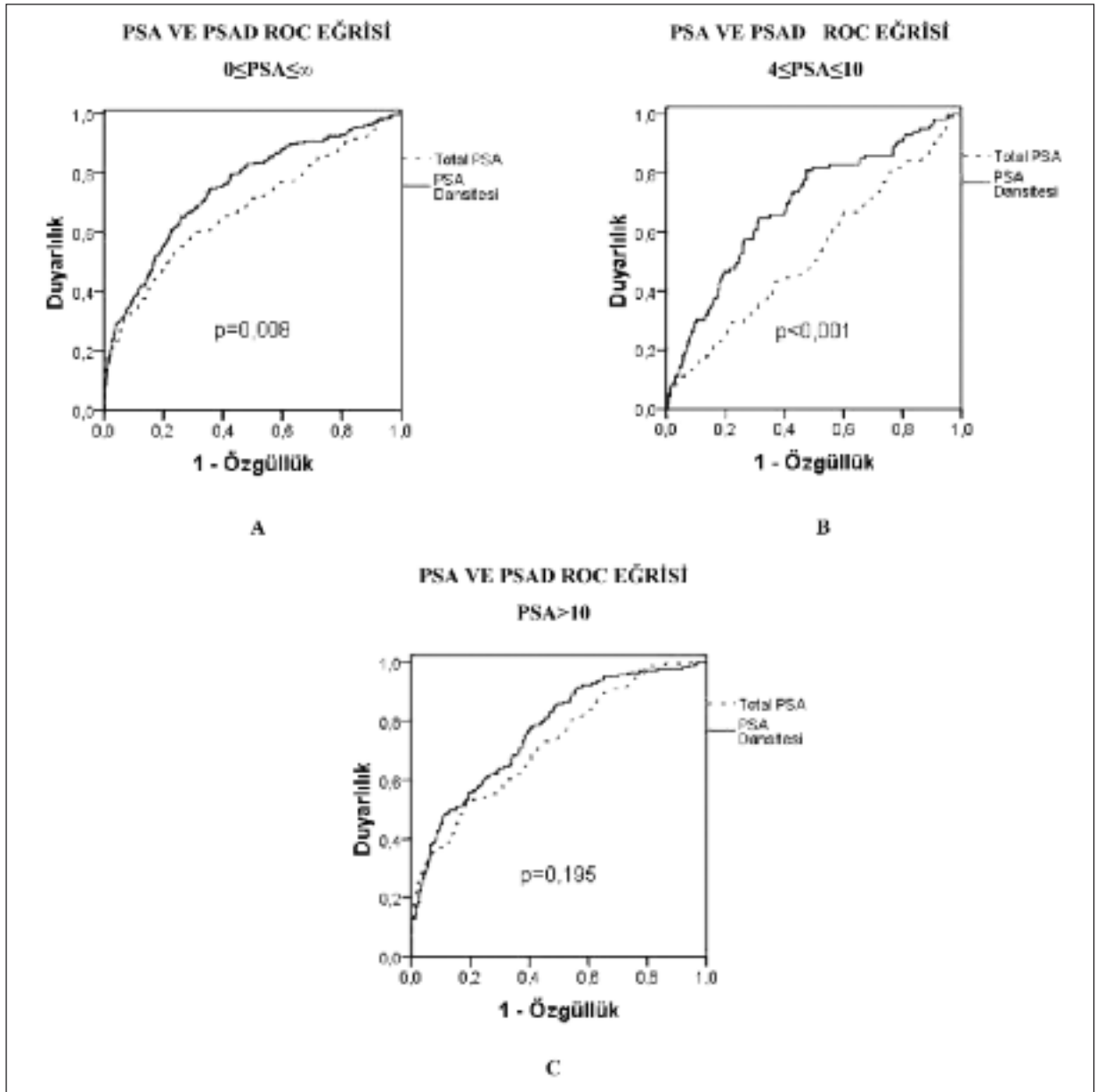
PSAD ve PSA için ROC eğrileri çizildi; tüm hastalar için çizilen PSAD ROC eğrisi altında kalan alan 0.747, PSA 4-10 ng/mL olan hastalar için çizilen PSAD ROC eğrisi altında kalan alan 0.69 ve PSA 10 ng/mL üstünde olan hastalar için çizilen PSAD ROC eğrisi altında kalan alan 0.764 bulundu. PSA grupları için ROC eğrilerini çizdiğimizde; tüm hastalar için PSA ROC eğrisi altında kalan alan 0.674, PSA 4-10 ng/mL olan hastalar için çizilen PSA ROC eğrisi altında kalan alan 0.674 ve PSA 10 ng/mL'den büyük hastalar için çizilen PSA ROC eğrisi altında kalan alanı 0.720 olarak bulduk. PSA ve PSAD ROC eğrilerini karşılaştırdığımızda tüm hastalarda ve PSA 4-10 ng/mL grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, PSA 10 ng/mL'den büyük olan grupta anlamlı istatistiksel fark yoktu (Tablo 2, Şekil 1).

Biyopsi alınan tüm hastalar için PSAD eşik değeri 0.238 ng/mL/cc bulundu ve eşik değer olarak alındığında duyarlılık %65, özgüllük %74 olarak bulundu. PSA 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda eşik değer 0.157 ng/mL/cc olarak bulundu ve eşik değer 0.157 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %64.6 iken, özgüllük %69.4 olarak bulundu. PSA 10 ng/mL'den

TABLO 2: PSA ve PSAD ROC eğrilerinin altında kalan alanın karşılaştırılması.

		Alan	Std. Devt.	z istatistiği	P
Tüm PSA	Total PSA	0.674	0.021	-2.639	0.0083
	PSA Dansitesi	0.747	0.018		
4 ≤ PSA ≤ 10	Total PSA	0.529	0.033	-3.610	0.0003
	PSA Dansitesi	0.690	0.030		
PSA > 10	Total PSA	0.720	0.025	-1.295	0.1952
	PSA Dansitesi	0.764	0.023		

PSA. Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi.



ŞEKİL 1: PSA ve PSAD için ROC eğrileri.

büyük hastalar için ise eşik değer 0.314 ng/mL/cc bulundu, bu grupta ise duyarlılık %77.3 iken, özgüllük %60.9 olarak hesaplandı. PSA değeri 4 ng/mL'den küçük hastalar için eşik değer bulunamadı. Tüm hastalarda eşik değeri 0.15 ng/mL/cc için duyarlılık %83, özgüllük %50, 0.25 ng/mL/cc alındığında ise duyarlılığı %62, özgüllüğü %76 bulduk. PSA 4-10 ng/mL hastalar için eşik değeri 0.15 ng/mL/cc aldığımızda duyarlılık %64 ve özgüllük %66, 0.25 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %61 özgüllüğü %75 bulduk. PSA değeri 10 ng/mL'den büyük hastalarda

eşik değeri 0.15 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %96, özgüllük %81, eşik değeri 0.25 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %86, özgüllük ise %51'di.

Tüm hastalarda PSAD için eşik değeri olarak 0.238 ng/mL/cc aldığımızda %53 oranında gereksiz biyopsiyi önlerken, %34 oranında prostat kanseri atlanmaktaydı. PSA 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda PSAD için eşik değeri 0.157 ng/mL/cc aldığımızda %55 oranında gereksiz biyopsiyi önlerken, %35 oranında prostat kanserini atlamış oluyordu. PSA 10 ng/mL'den büyük hastalar için

TABLO 3: PSAD eşik değerlerine göre patoloji sonuçlarının karşılaştırılması.

		PSA Dansitesi					p	
		Eşik Değer	≤ 0.238	%	>0.238	%	Total	
0<PSA<∞	Patoloji Sonucu	BPH	528	53.7	186	19	714	<0.001
		Kanser	94	9.5	175	18.8	269	
		Toplam	622	63.2	361	36.8	983	
4 ≤ PSA ≤ 10	Patoloji Sonucu	Eşik Değer	≤ 0.157	%	>0.157	%	Total	<0.001
		BPH	285	%55.4	130	%25.2	415	
		Kanser	35	%7.4	64	%12	99	
Toplam	316	%62.8	187	%37.2	514			
PSA>10	Patoloji Sonucu	Eşik Değer	≤ 0.31486	%	>0.31484	%	Total	<0.001
		BPH	159	37.1	106	%24.7	265	
		Kanser	37	%9	126	%29.2	163	
Toplam	194	%46.1	227	%53.9	428			

PSA. Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi.

eşik değer 0.314 ng/mL/cc aldığımızda %37 oranında gereksiz biyopsiyi önlerken, %22 oranında prostat kanserini atlamış oluyordu (Tablo 3).

TARTIŞMA

PSA'nın ve PRM'nin pozitif prediktif değerleri sırası ile %42 ve %31 olarak saptanmış, birlikte değerlendirildiğinde bu oran %60'a yükselmektedir.⁸ Literatürde, yalnızca pozitif PRM bulgusu ile yapılan biyopsilerde kanser oranı %6 ile %21 arasında değişmektedir.⁹⁻¹¹ PRM'nin prostat kanseri tanısında tek başına pozitif öngörü değerinin değişiklik gösterdiği ve serum total PSA değerine bakılmaksızın süpheli PRM bulguları saptanması durumunda biyopsi yapılmasının gerekli olduğu vurgulanmaktadır.¹² Ayrıca, normal olmayan PRM bulgularına sahip olan hastalarda, serum total PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir. Çünkü prostat kanseri saptanan hastaların %25'inde serum total PSA değeri 4 ng/mL küçük olarak saptanmıştır.¹³ Bizim çalışmamızda PSA değeri 4 ng/mL'den küçük olan ve PRM bulgusu bulunan olgularda azımsanmayacak bir oranda (%17) prostat kanseri saptandı. Bu bulgular göz önüne alındığında, her zaman yeterli olmamasına rağmen PRM'nin, prostat kanseri tanısında hâlâ vazgeçilmez bir tanı yöntemi olduğunu ve rutin muayenede mutlaka uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

PSA, prostata özgüdür ancak prostat kanserine özgü değildir. Bu nedenle serum total PSA değerinin yüksek olduğu hastalarda biyopsi kararını vermekte zaman zaman zorlanılmaktadır. Prostat kanseri dışındaki değişik nedenler (kronik ve akut prostatit, yüksek prostat hacmi, seksüel ve fiziksel aktivite, prostatın iyi huylu büyümesi, TRUSG + prostat biyopsisi, ejakülasyon, akut idrar retansiyonu, prostat masajı, prostatik mikroenfarktleri) serum total PSA değerini artırabilir.^{14,15} Total PSA değeri tek başına prostat kanseri ile BPH veya PSA artışına neden olan diğer nedenlerin ayırıcı tanısını koymada yetersiz kalmaktadır. Genel olarak serum PSA değeri için üst değer 4 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Oysaki kanserli olguların yaklaşık %20-25'inde PSA değeri normal sınırlar içerisindeydir.¹⁶ Bu durum prostat kanseri tanısını koymakta belirli bir PSA eşik değerinin olmadığını göstermektedir. PSA'nın prostat kanseri tanısını koymadaki bu yetersizliğinden dolayı daha farklı ölçütlerin kullanılması önerilmiştir. PSA'nın özgüllüğünü artırmak için serum PSA değerinin yaşa göre değerlendirilmesi, yıllık PSA artışı, serbest PSA, kompleks PSA ve PSAD gibi yöntemler gündeme gelmiştir.

PSA değeri, yaşa bağımlı olarak değişiklikler göstermektedir ve Oesterling tarafından yaşa özgü PSA referans değerleri tanımlanmıştır.¹⁷ Uygur ve ark.nın 4846 Türk erkeği ile yaptığı bir araştırma-

da, PSA değerinin yaşa bağlı değişimini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır.¹⁸ Bizim çalışmamızda da, BPH tanısı almış olan hastaların yaşı ile PSA değerleri arasında pozitif korelasyon izlendi. PSA değerine göre biyopsi alma kararı verirken yaşa göre düzenlenmiş PSA eşik değerini göz önünde bulundurulmasında yarar vardır.

Prostat kanseri tanısında kullanılan PSA türevlerinin en eskisi PSAD'dır. Prostat kanserli hastalarda, BPH hastalarına göre serum PSA değeri daha yüksektir. PSAD konsepti ile serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesi amaçlanmıştır.⁵

PSA'sı yüksek olan erkeklerin büyük bir çoğunluğu (%80) 4-10 ng/mL arasında bir PSA değerine sahiptir.¹⁹ Bizim çalışmamızda hastaların %53'nün PSA'sı 4-10 ng/mL idi. PSA'sı 4-10 ng/mL arasında olan erkeklerde, PSA yükselmesinin en büyük nedeni prostat kanseri değil BPH'dir. Benson ve ark., PSAD'ı BPH nedeni ile yükselmiş PSA ile prostat kanseri nedeni ile yükselmiş PSA'yı ayırt etmekte yardımcı olabileceğini saptamışlardır.⁵ Seaman ve Bazinet, PSAD ile prostat kanseri arasında doğrudan bir ilişki ortaya koymuşlar ve PRM bulgusu veya TRUSG bulgusu olmayan PSA değeri 4-10 ng/mL arasında bulunan hastalar için PSAD eşik değerini 0.15 ng/mL/cc olarak önermişlerdir.^{20,21} Reitbergen ve ark. tarafından yapılan PSA değeri 4 ng/mL veya daha yüksek olan 1202 hastadan oluşan seride, kanser saptanan 361 hastanın ortalama PSA değeri 15 ng/mL ve PSAD ortalaması ise 0.36 ng/mL/cc saptanırken aynı değerler kanser olmayan olgularda ise 6.7 ng/mL ve 0.13 ng/mL/cc olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, PSAD sınırı 0.15 ng/mL/cc alındığında hastaların %60'ına biyopsi yapılmazken, kanserli olguların %30'una tanı konamayacağı, bu değer 0.10 ng/mL/cc alındığında hastaların %28'ine biyopsi yapılmazken, kanser hastalarının %10.2'sine tanı konulamayacağı bildirilmiştir.²² Bizim çalışmamızda patoloji sonucu kanser çıkan hastaların ortalama PSA değeri 65.5 ng/mL ve PSAD ortalaması 1.59 ng/mL/cc saptanırken kanser çıkmayan hastaların PSA ortalaması 12 ng/mL ve PSAD ortalaması ise 0.24 ng/mL/cc bulundu. Djavan ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, PSAD için 0.13 ng/mL/cc sınırı alındığında anlamlı sonuç-

lar alındığı belirtilmektedir.²³ Dinçel ve ark.nın PSA değeri 4-10 ng/mL olan 95 hastada yaptıkları çalışmada, PSAD için eşik değeri 0.12 ng/mL/cc olarak bulunmuş ve bu değer için duyarlılık %60, özgüllük %76 olarak hesaplanmıştır. PSAD değeri için eşik değer 0.15 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %50 özgüllük %93 olarak hesaplanmıştır. PSA ve PSAD için ROC eğrileri çizildiğinde PSAD için çizilen ROC eğrisi altında kalan alan PSA için çizilen ROC eğrisi için çizilen ROC eğrisi altında kalan alandan daha büyük bulunmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.²⁴ Bizim çalışmamızda ise, PSA 4-10 ng/mL arasındaki grupta ROC eğrileri altında kalan alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.001$). Güven ve ark.nın yaptığı çalışmada, PSAD için eşik değeri 0.13 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %81, özgüllük %83 olarak saptandığı bildirilmiştir. Eşik değer 0.15 ng/mL/cc alındığında bu değerler %71 ve %88 iken, 0.10 alındığında %90 ve %73 olarak hesaplanmıştır.²⁵

Catalona ve ark., PRM ve TRUSG bulgusu olmayan PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda PSAD'ın eşik değerini 0.15 ng/mL/cc alındığında kanser hastalarının yarısına tanı konulamayacağını ortaya koymuştur.²⁶ Uzzo ve ark., ise patoloji sonucu BPH gelen hastaların kanser gelen hastalara göre PSAD çok daha yüksek olabileceğini ve kanser gelen hastaların prostat hacimleri BPH gelen hastalarla karşılaştırıldığında daha küçük olduğunu göstermişlerdir. Sabit sayıda prostat biyopsisi alındığında küçük hacimli prostatlarda kanser çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir.²⁷

Bizim çalışmamızda hastaların %53'ünde PSA 4-10 ng/mL arasında idi ve bunların patoloji sonucu %19 kanser, %81 BPH olarak rapor edildi. Prostat kanseri saptanan ve saptanmayan olguların PSAD'ları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Prostat hacmi ise kanser saptanan olgularda kanser saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçüktü ($p < 0.001$). PSA 4-10 ng/mL arasındaki hastalar için PSAD'ın eşik değerini 0.157 ng/mL/cc olarak saptadık. PSAD eşik değeri 0.157 ng/mL/cc aldığımızda duyarlılığı %64.6, özgüllüğü %69.4 olarak hesapladık. Bu de-

ğeri eşik değer kabul ettiğimizde %55 oranında gereksiz biyopsiyi önlerken, kanser hastalarının %35'ini atlamış olacağımızı gözledik. Eşik değeri 0.13 ng/mL/cc aldığımızda duyarlılığı %76, özgüllüğü %64 bulduk ve eşik değeri 0.15 ng/mL/cc aldığımızda ise duyarlılığı %64 ve özgüllüğü %66 olarak saptadık.

Çalışmaya alınan tüm hastalar için elde edilen verilerle ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde PSAD için eşik değeri 0.238 ng/mL/cc olarak bulduk. Eşik değer 0.238 ng/mL/cc için duyarlılık %65, özgüllük %74 idi. Bulduğumuz bu eşik değere göre biyopsi aldığımız takdirde %53.7 oranında gereksiz biyopsiyi önlediğimizi ama buna karşılık %35 oranında kanserli hastaya tanı koyamayacağımız gördük. Tüm hastalarda eşik değer 0.15 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %83, özgüllük %50, 0.25 ng/mL/cc alındığında ise duyarlılığı %62, özgüllüğü %76 bulduk.

PSA değeri 10 ng/mL'den büyük hastalarda PSAD için eşik değeri 0.314 olarak hesapladık. Bu eşik değer için PSA değeri 10 ng/mL'den yüksek olgularda duyarlılık %77.3, özgüllük ise %60.9 olarak hesaplandı. Bu eşik değer kullanıldığında hastaların %37.1'inde gereksiz biyopsiyi önlenirken, kanser hastalarının %22'sinde kanser tanısı atlanmış olacaktı. PSA değeri 10 ng/mL'den büyük hastalarda eşik değer 0.15 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %96, özgüllük %81, eşik değer 0.25 ng/mL/cc alındığında ise duyarlılık %86, özgüllük ise %51 idi.

PSAD'ın tanı amaçlı olarak kullanılmasında çeşitli görüşler vardır; bazı araştırmacılar PSAD kullanılmasının kanser tanısı konmasında duyarlılığı ve özgüllüğü artırdığını savunurlarken, bazı araştırmacılar da PSAD'ın tanısal değerinin yeterli olmadığını savunmaktadırlar.^{20,24-26} Radikal prostatektomi planlanan olgularda, PSAD değerinin ≤ 0.2 olmasının lenfadenektomi açısından önemli olabileceği belirtilmiştir.²⁸ Bizim çalışmamızda PSA ve PSAD'ın tanısal değerini ROC eğrisi ile değerlendirdiğimizde tüm hastalarda ve PSA 4-10 ng/mL arasındaki grupta PSAD'ın PSA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha etkin bir tanı yöntemi olduğunu gözledik. Bu bulgu özellikle PSA 4-10 ng/mL (gri zon) arasındaki grupta daha anlam-

lıydı ($p < 0.0003$). Bu nedenle bu PSA aralığında bulunan hastalarda biyopsi kararı verme aşamasında PSAD'ın da göz önünde bulundurulması gerektiğine inanıyoruz. PSAD >0.304 değerinin tekrarlayan biyopside agresif prostat kanseri için prediktif değeri olduğu belirtilmiştir.²⁹

Çalışmamızda ve literatürlerde ortaya çıkan sonuçlara baktığımızda PRM bulgusu olan tüm hastalarda PSA değerine bakılmaksızın biyopsi alınması gerektiği, PSA değerine göre biyopsi alınırken yaşa göre PSA eşik değerinin göz önünde bulundurulması ve özellikle PSA değeri 4-10 ng/mL arası hastalarda PSAD için 0.15 ng/mL/cc alındığında yüksek oranda gereksiz biyopsiyi önlediği ve yüksek oranda prostat kanseri tanısı konulabildiğini görmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçları PSA değeri 4 ng/mL altındaki olgularda PSAD biyopsi endikasyonunu belirlemede yetersiz bir parametre olduğunu göstermiştir. Buna karşın PSA aralık değerleri 4-10 ng/mL olan gri zondaki hastalarda PSAD değerlendirmelerinin yapılması gereksiz biyopsileri önleyebilmektedir ancak sadece PSAD kullanılmasıyla da önemli oranda kanser olgusunda tanı atlanmaktadır. Bu nedenle ideal bir belirteç bulunana kadar olgulara prostat biyopsisi önerilirken çeşitli PSA deriveleri birlikte değerlendirilmeli ve bu deriveler kullanılarak duyarlılık ve özgüllük arttırılmaya çalışılmalıdır.

SONUÇ

PSA, günümüzde halen prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli belirteç olmaya devam etmekle birlikte total PSA değeri tek başına prostat kanseri ile BPH veya PSA artışına neden olan diğer nedenlerin ayırıcı tanısını koymada yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda PSA < 4 ng/mL olan grupta kanser ve BPH grubunda PSAD'da anlamlı bir fark olmadığını ancak PSA değeri 4-10 ng/mL ile 10 ng/mL'den büyük gruplarda ise kanser ve BPH grubu arasında PSAD arasında anlamlı fark olduğu ve PSAD arttıkça kanser oranının arttığını gördük. PSA ve PSAD'ın tanısal değerini ROC eğrisi ile değerlendirdiğimizde tüm hastalarda ve PSA 4-10 ng/mL arasındaki grupta PSAD'ın PSA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha etkin bir tanı yöntemi olduğunu gözledik. Bu bulgu özellikle

le gri zon olarak belirtilen PSA 4-10 ng/mL arasındaki grupta daha anlamlıydı ($p < 0.0003$). PSA değeri yüksek olan erkeklerin büyük bir çoğunluğunun

bulunduğu 4-10 ng/mL arasındaki grupta PSAD değerlendirdiğimiz taktirde vereceğimiz klinik kararda bize yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270(8):948-54.
- Dinçel Ç. [Biopsy on prostate cancer]. Üroonkoloji. 1.Baskı. İzmir: Meta Basım; 2007. p 45.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-4.
- Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 1999;54(2):220-4.
- Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):817-21.
- Özkan B, Öbek C. [Prostate specific antigen]. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2008;1(2):7-13.
- Haluk Ö, Levent T. [Prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer]. Üroonkoloji. 1.Baskı. Ankara: Ertem Basın Yayın; 2007. p.584-91.
- Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395-406.
- Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991;67(12):2949-58.
- Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1):369-73.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5): 1283-90.
- Roger S, Kirby Timoty J, Christmas Michael K, Brawer Foreword by Peter Scardino Mos by International Limited: Prostate Cancer, 2nd ed. Chapter 7 screening for prostate cancer, 2001. p.77-90.
- Boccon-Gibod L. Rising PSA with a negative biopsy. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):3-8.
- Aşçı R, Yıldız S, Yılmaz AF, Sarıkaya S, Büyükalpelli R. [Prostate-specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia]. *Urology Bulletin* 1992;3(1):73-6.
- Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh P, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*. Vol 4. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.3055-79.
- 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(18):1452-5.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-4.
- Uygur MC, Erol D, Cetinkaya M, Güngen Y, Laleli Y, Altuğ U. The correlation between prostate-specific antigen and age. Analysis of prostate-specific antigen values from 4,846 Turkish men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1997;32(4):416-9.
- 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: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
- Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):653-63.
- Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Péloquin F, Nachabe M, et al. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 1994;43(1):44-51.
- Rietbergen JB, Kransse R, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Bangma CH, Kirkels WJ, et al. Comparison of prostate-specific antigen corrected for total prostate volume and transition zone volume in a population-based screening study. *Urology* 1998;52(2):237-46.
- Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000;163(4):1144-8.
- Dinçel C, Caşkurlu T, Taşçı AI, Cek M, Sevin G, Fazlıoğlu A. Prospective evaluation of prostate specific antigen (PSA), PSA density, free-to-total PSA ratio and a new formula (prostate malignancy index) for detecting prostate cancer and preventing negative biopsies in patients with normal rectal examinations and intermediate PSA levels. *Int Urol Nephrol* 1999;31(4):497-509.
- Üstün G, Altay B, Ekren F, Turna B, Semerci B, Çikili N. [What kind of differences are there between BPH and prostate cancer regarding PSA and its derivatives?] *Turkish Journal of Urology* 2006;32(1):37-42.
- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2031-6.
- Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995;46(6):831-6.
- Sfoungaristos S, Perimenis P. PSA density versus risk stratification for lymphadenectomy-making decision in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2011 Mar 26. doi: 10.1007/s11255-011-9942-9
- Rogosin S, Mongoue-Tchkote S, Beer TM, Mori M, Collins L, Garzotto M. PSA density as a predictor of aggressive prostate cancer on repeat prostate biopsy. 2007 Prostate Cancer Symposium. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):5007.