

Prostat Kanseri Olmayan Kırk Yaş ve Üzeri Erkeklerde Prostat Spesifik Antijen-Yaş İlişkisi

THE RELATIONSHIP OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND AGE IN MALES OVER FORTY YEARS OF AGE WITH NO EVIDENCE OF PROSTATE CANCER

Osman GÜL*, Özkan POLAT*, İsa ÖZBEY**, Yılmaz AKSOY***, Azam DEMİREL*, Yılmaz BAYRAKTAR****

* Yrd.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD,

** Uz.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD,

*** Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD,

**** Prof.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD, ERZURUM

ÖZET

Serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi yaş, prostat volümü ve kanser dokusunun volümü orantılı olarak artmaktadır.

Bu çalışmada, yaşın PSA'ya etkisi ve yaşa özgü referans aralıkları araştırılmıştır.

40-49 yaş için referans değerler 0.0-4.00 ng/ml, 50-59 yaş için 0.0-6.30 ng/ml, 60-69 yaş için 0.0-7.40 ng/ml, 70 yaş ve üzeri için ise 0.0-8.85 ng/ml olarak tesbit edilmiştir. Yaşın PSA'yı belirleme katsayısı ($r=0.57$) bulunmuştur.

Sonuç olarak, yaşa özgü PSA referans değerlerinin kullanılması organa sınırlı prostat kanserlerinin saptanma oranını artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen, Yaş

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:125-127

SUMMARY

It is well known that serum prostate specific antigen (PSA) proportionally increases with age, prostatic volume and volume of cancerous tissue.

In this study, it was aimed to investigate the effect of age on PSA and reference intervals related to age.

Reference values were found as 0.0-4.00 ng./mL. in 40-49, 0.0-6.30 ng./mL. in 50-59, 0.0-7.40 ng./mL. in 60-69, and 0.0-8.85 ng./mL. in 70 or older years of age. The coefficient of age on determining PSA was found to be ($r=0.57$).

As a conclusion, the use of reference PSA values related to age increases the determination of prostate cancer confined to prostate tissue.

Key Words: Prostate specific antigen, Age

T Klin J Med Sci 1997, 17:125-127

Prostat kanseri, günümüzün en sık rastlanan erkek kanseridir ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1). İleri evre prostat kanserinin küratif bir tedavisinin bulunmaması ve henüz organa sınırlı kanser olgularında radikal prostatektominin tam kür sağlaması, özellikle beklenen hayat süresi uzun olan 40-60 yaş arası dönemde erken tanıyı oldukça önemli hale getirmektedir (1,2). Bu anlamda tümör belirleyicilerinin önemi büyüktür. İdeal bir tümör belirleyicisi, semptomlu ve semptomsuz olgularda erken tanıyı sağlamalı, rekürens ve metastazları duyarlı bir şekilde ortaya koymalıdır (3,4). Prostat kanserinin tanısında ve tedavi etkinliğinin takibinde (tek başına tanı değerinin yeterli olmamasına, spesifite ve sensitivitesinin mükemmel olmamasına rağmen) prostat spesifik antijen (PSA), bugün için çok değerli bir tümör belirleyicisidir (1,2).

PSA, ilk defa 1971 yılında Hara tarafından seminal plazmadan izole edilmiştir. Wang, 1979 yılında PSA'nın

prostata özgü olduğunu göstermiş, 1980'li yıllarda ise klinik kullanıma girmiştir ve tiroglobulin dışında günümüzün tek organa spesifik tümör belirleyicisidir (1,2,6). Bugün normal değer olarak kabul edilen 0.0-4.0 ng/ml, yaş ve prostat volümü gibi PSA üretimi ve salınımını etkileyen faktörleri hesaba katmadan belirlenmiş bir değerdir. PSA, 60 yaşın altında daha sensitif, 60 yaşın üzerinde ise daha spesifiktir. Bundan dolayı bugün standart bir normal değer yerine, yaşa özgü PSA referans değerlerinin kullanılmasının klinik uygulamada daha faydalı ve daha gerçekçi olduğu bilinmektedir (1,7,8). Özellikle mikroskopik düzeydeki tümör dokusunun 40 yaş gibi erken dönemde tanısını sağlamada bu referans değerler çok önemli bir kolaylık sağlamaktadır (1).

Bu çalışmada, prostat kanseri bulunmayan, 40 yaş ve üzeri 466 erkekte PSA-yaş ilişkisi incelenmiştir.

MATERYEL VE METODLAR

Ocak-1993 ile Şubat-1996 tarihleri arasında kliniğimize değişik ürolojik problemlerle başvuran, rektal muayene, transrektal ultrasonografi (TRUS) ve gerekirse birlikte biopsi yapılarak ya da prostatektomi sonrası elde edilen dokuların histopatolojik incelemesi ile prostat

Geliş Tarihi: 29.07.1996

Yazışma Adresi: Dr.Osman GÜL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji ABD, 25240, ERZURUM

T Klin J Med Sci 1997, 17

125

kanseri olmadığı doğrulanmış 466 erkek hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Serum PSA düzeyi 4.1-10.0 ng/ml arasında olanlardan TRUS eşliğinde 6 kadran biopsi alınarak histopatolojik inceleme yapılmıştır.

Hastalardan 5 ml. kan alındıktan sonra Chemiluminescent Enzyme Immunoassay yöntemiyle, DPC Immulite PSA LOT LKUP 10108 kiti kullanılarak serum PSA düzeyleri ng/ml olarak tesbit edildi.

Yaş dışında PSA düzeyini etkileyen diğer parametreler çalışmanın konusu olmadığı için hastalar 4 yaş grubuna ayrıldılar;

- 1.40-49 yaş (31 hasta)
- 2.50-59 yaş (109 hasta)
- 3.60-69 yaş (194 hasta)
- 4.70 yaş ve üzeri (132 hasta).

İstatistiksel değerlendirme; ortalama değerler, standart sapma, persantil değerleri ve basit doğrusal regresyon analizi ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Hastaların yaş ortalaması 65.7 yaş (40-90) bulunmuştur. Bunların % 6.9'u 40-49 yaş grubu, % 23.4'ü 50-59 yaş grubu, % 41.6'si 60-69 yaş grubu ve %28.1'i 70 yaş ve üzerinde idi. Yetmiş yaş ve üzerindeki hastaların 70'i (%59) ise 80-90 yaş arasında idi.

Yaş gruplarına göre ortalama serum PSA değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Buna göre 1. grubun ortalaması 1.54±1.69 ng/ml, 2. grubun 2.81±2.63 ng/ml, 3. grubun 2.83±2.98 ve 4. grubun 4.41±6.62 ng/ml bulunmuştur. Kırk-49 yaş grubunda hiçbir hastanın PSA değeri 4 ng/ml'yi geçmemiştir. Son grup olan 70 yaş ve üzerinde ise PSA değerleri büyük bir değişkenlik göstermiştir.

Yaş gruplarına göre PSA değerlerinin persantil dağılımı ve üst sınırların 90 persantile göre belirlendiği referans aralıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

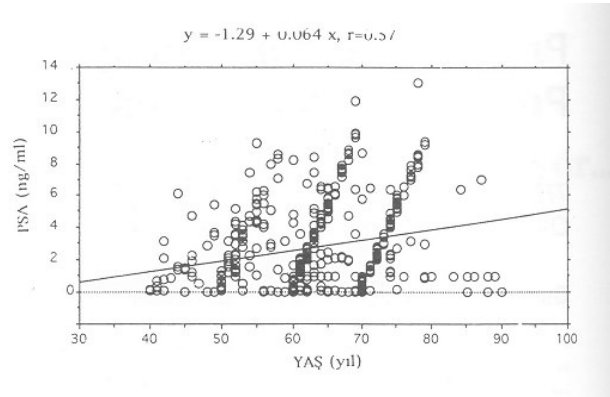
Tablo 1. Ortalama serum PSA düzeyleri (ng/ml)

Yaş	Hasta sayısı	%	Ortalama ± Standart sapma
40-49	31	6.9	1.54 1.69
50-59	109	23.4	2.81 2.63
60-69	194	41.6	2.83 2.98
>70*	132	28.1	4.41 6.62
Toplam	466	100	

* Bu gruptaki hastaların 16(%12)'si 80-90 yaş arasında idi.

Tablo 2. PSA değerlerinin persantil dağılımı

Yaş	Persantile göre PSA (ng/ml)						
	<10	10	25	50	75	90	>90
40-49	0.00	0.01	0.10	1.00	2.25	4.00	0.03
50-59	0.00	0.01	0.37	2.30	4.40	6.30	0.01
60-69	0.00	0.01	0.20	2.00	4.60	7.40	0.18
>70	0.00	0.27	1.20	3.15	6.20	8.85	0.13



Şekil 1. PSA'nın yaşa göre basit doğrusal regresyon analizi.

Yaşa göre PSA'nın değişimini ifade eden basit doğrusal regresyon denklemi; ($y = -1.29 + 0.064x$) olarak tahminlenmiştir. Buna göre yaşın PSA'yı belirleme katsayısı ($r = 0.57$)'dir (Şekil 1).

TARTIŞMA

PSA, vücudun diğer organ ve dokularında bulunmayan, prostat epitel hücrelerinde üretilerek prostatik sıvı içine salgılanan bir glikoproteindir (1,7-10). Prostat kanseri yanında, prostatın benign patolojileri, üretral ve rektal girişimlerden sonra da serum PSA düzeyi yükseltilebilir (3,4,6). Prostat kanserinde PSA'nın bir tümör belirleyicisi olarak kullanılabilmesi için normal değerlerin bilinmesi gerekir. PSA düzeyinin tesbitinde yaş, prostat volümü ve kanser dokusunun volümüne göre değişkenlik sözkonusu olacağı için standart bir normal değer yerine yaşa özgü referans aralıklarının kullanımı daha doğru sonuçlar vermektedir (1,5,6,7,11).

Oesterling ve arkadaşları, 2119 sağlıklı erkekte PSA-yaş ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, 95 persantile göre üst değeri belirlemişler ve yaşa özgü referans aralıklarını 40-49 yaş için 0.0-2.5 ng/ml, 50-59 yaş için 0.0-3.5 ng/ml, 60-69 yaş için 0.0-4.5 ng/ml ve 70-79 yaş için 0.0-6.5 ng/ml bulmuşlardır(1). Collins ve arkadaşları da, aynı yaş gruplarında yaptıkları çalışmalarında, sağlıklı erkeklerin %85'inde serum PSA düzeyinin <4 ng/ml olduğunu bildirmişlerdir (5). PSA, prostat epitelinden salgılanmakta, serum düzeyi prostat kanseri yanında, prostatın benign patolojilerinde de %20'lere varan oranda normalin üstüne çıkabilmektedir (2,6).

Bizim çalışmamızda, prostat volümü ve prostata ait benign patolojilerin varlığının PSA'ya etkisi gibi çok önemli parametreler gözardı edilmiş ve sadece yaşın PSA'ya etkisi araştırılmıştır. Yaşın PSA'yı belirleme katsayısı ($r = 0.57$) istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.001$). Yani PSA düzeyindeki değişikliklerin % 57'si yaş faktörü ile açıklanabilmektedir. Referans aralıklarının üst değerini 90 persantile göre belirledik. Buna rağmen, yaşa özgü referans aralık üst değerlerinin yüksek bulunmasının nedeni, hastalarımızın 2/3'ten fazlasının benign prostat hiperplazisi (BPH) insidansının yüksek olduğu 60

yaş ve üzerinde olması ve son grubumuz olan 70 yaş ve üzerindeki hastalardan %12'sinin 80-90 yaş arasında olmasıyla izah edilebilir.

Serum PSA düzeyi 4.1-10.0 ng/ml olan grupta yararlı olduğu düşünülen PSA dansitesinin (serum PSA düzeyi/prostat volümü) volüm hesaplamasındaki hatalar, stroma/epitel oranlarının değişkenlik göstermesi gibi nedenlerle klinik yararı ve anlamı etkilenmektedir. Bu açıdan da yaşa özgü PSA, PSA dansitesinin klinik kullanımını gereksiz kılmaktadır. Ancak PSA dansitesinin yaşa özgü referans aralıklarının kullanımında bazı avantajlara sahip olabileceği düşünülmektedir (1,7,8).

Yaşla özgü PSA değerlerindeki değişkenlik problemi, belki de PSA dansitesinin yaşa özgü referans değerlerinin belirlenmesi ile çözülebilecektir. Oesterling ve arkadaşları, serum PSA düzeylerinin yaşa özgü değerleri yerine prostat volümünün de hesaba katıldığı (1 gr BPH dokusu PSA'yı 0.2 ng/ml yükseltmektedir) PSA dansitesinin yaşa özgü değerlerinin klinik kullanımının daha yararlı olacağını bildirmişlerdir(1).

Babaian ve arkadaşları, prostat kanseri bulunmayan erkeklerin %20'sinde PSA'nın 4 ng/ml'den yüksek olduğunu bildirmişlerdir (7). Armitage ve Oesterling ise bu oranın sırasıyla %47 ve %53 olduğunu bildirmişlerdir (12,13). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz referans değerlerin yüksek olması bu oranın daha da yüksek olabileceğini göstermiştir. Bundan dolayı değerlendirmede, standart değer olan 0.0-4.0 ng/ml yerine, yaşa özgü referans değerleri kriter olarak alınmalıdır. Yaşla özgü PSA, prostat kanseri saptandığı taktirde radikal prostatektomiden en çok yararlanacak hasta grubu olan genç erkeklerde PSA'nın sensitivitesini, yaşam beklentileri 10 yıldan az olan ve radikal prostatektomiden yarar görmeyecek yaşlı erkeklerde ise spesifitesini artırmaktadır. Böylece genç hastalarda daha çok kanser yakalanırken, yaşlı hastalar TRUS ve biyopsi gibi invaziv tanı yöntemlerinden korunmuş olacaktır (2).

Sonuç olarak, özellikle yaşla özgü referans aralıklarının kullanılması ile, yaşam beklentisi uzun olan erkeklerde radikal prostatektomi şansı olan organa sınırlı kanserlerin saptanma oranı artmaktadır. Ayrıca tarama amaçlı kullanımlar da invaziv tanı yöntemlerine gereksinimi azaltmaktadır. Bu arada yaşla özgü PSA dansitesinin kullanılması, PSA'nın BPH'de de yüksekliği nedeniyle prostat kanseri tanısının atlanabilmesi gibi klinikte karşılaşılan sorunları en aza indirebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Chute, C.G., Guess, H.A., Girman, C.J., Panser, L.A. et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270/7:860-864,1993.
2. Mahalati, K., Şahin, A.:Prostat Spesifik Antijen. *Üroloji Bülteni*, 7: 67-72,1996.
3. Demirel, A., Polat, Ö., Bayraktar, Y., Okyar, G., Siyez, E., Gül, O.: Akut prostatitli, benign prostat hiperplazili ve prostat kanserli olgularda prostatik asit fosfataz ve prostat spesifik antijenin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*, 24/4:921-930,1992.
4. Yağcı, F., Sözdüyar, N., Erbağcı, A., Afıar, H.: Rektal muayenenin serum prostat spesifik antijen prostatik asit fosfataz düzeylerine etkisi. *Üroloji Bülteni*,4:227-229,1993.
5. Collins, G.N., Lee, R.J., McKelvie, G.B., Rogers, A.C.N., Hehir, M.: Relationship between prostate specific antigen, prostat volume and age in the benign prostate. *Br. J. Urol.*,71:445-450,1993.
6. Partin, A.W., Criley, S.R., Subong, E.N.P., Zincke, H., Walsh, P.C., Oesterling, J.E.: Standart versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J. Urol.*,155:1336-1339,1996.
7. Babaian, R.J., Miyashita, H., Evans, R.B., Ramirez, E.I.: The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. *J. Urol.*, 147: 837-840,1992.
8. Akdaş, A., Tarcan, T., Özveri, H., Türkeri, L.: Prostat kanserinde kitle taramasının rolü. *II.Ankara Üroonkoloji Kursu Özet Kitabı*,s.50,1995.
9. Dejter, S.W., Martin, J.S., Mc Pherson, R.A., Lynch, J.H.: Daily variability in human prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative evaluation. *Urology*,32:288-292,1988.
- 10.Ban, Y., Wang, M.C., Watt, K.W.K.: The proteolytic activity of human prostate specific antigen. *Biochem. Biophysic. Res. Com.*,123:482-485,1984.
- 11.Kadmon, D., Weinberg, A.D., Williams, R.H., Pavlik, P.N., Cooper, P., Migliore, P.J.: Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. *J. Urol.*, 155:1655-1657,1996.
- 12.Armitage, T.G., Cooper, E.H., Newling, D.W.W.: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br.J.Urol.*,62:584-589,1988.
- 13.Oesterling, J.E., Chan, D.W., Epstein, J.I.: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J. Urol.*,139:766-772,1988.