

## PROSTAT KANSERİ ÖN TANISINDA PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN SINIRI NE OLMALI?

Dr. Saadettin Eskiçorapçı, Dr. Haluk Özen

### Giriş

Prostat spesifik antijenin (PSA) 1987'de kullanıma girmesi ile prostat kanseri insidansı tüm dünyada hızla artmıştır.<sup>1</sup> Bununla birlikte ilerleyen yıllarda PSA sınırını saptama çalışmaları hız kazanmıştır. Günümüze kadar prostat kanseri olan ve olmayan hastaların ayırımında en çok kullanılan PSA sınır değeri 4 ng/ml olmuştur.<sup>2,3</sup> Özellikle tarama çalışmalarında PSA 4 ng/ml sınır değer alındığında %25-30 oranında kanser yakalandığı bilinmektedir.<sup>4</sup> PSA sınırı 10 ng/ml alınırsa bu oran %50-70 olarak saptanmaktadır.<sup>5,6</sup>

### PSA sınırı 4 ng/ml altına indirilmeli mi?

PSA sensitivitesini artırmak amacı ile bir çok araştırmacı sınır değerini düşürme çalışmaları yapılmaktadır.<sup>7</sup> Bu çalışmaların en önemli çıkış noktası prostat kanserli hastaların %25'inin PSA değerlerinin 4

ng/ml altında olmasıdır.<sup>8</sup> Bununla beraber 'Gri zon' olarak bilinen PSA 4-10 ng/ml arasındaki hastalarda %30-50 oranda ekstraprostatik hastalığı olduğu bilinmektedir.<sup>9</sup> PSA sınırını düşürerek ekstraprostatik kanser saptama oranının düşürülebileceği öngörülmüştür. Ayrıca tüm erkeklerin %12'sinde PSA değerlerinin 2.5-4 ng/ml arasında olduğu bilinmektedir.<sup>10</sup> PSA sınırının düşürülmesine karşı olanların birçok söylemleri vardır. Bunlardan en önemlisi, düşük PSA değerlerinde yakalanan kanserlerin çoğunun klinik önemsiz olacağıdır. Bunun en önemli dayanağı ise daha önceden yapılan otopsi çalışmaları idi. Otopsi çalışmaları 50 yaşının üstündekilerde %30 prostat kanseri göstermekle beraber, bunların ancak %10-15'inde klinik önemli kanser saptamaktaydı.<sup>11</sup> Bu noktadan hareketle, düşük PSA değerlerinde yakalanacak prostat kanserlerinin çoğunun klinik önemsiz olacağı ve bu has-

talara fazladan tedaviler uygulanarak morbiditenin ve maliyetin artacağı öngörülmekte idi.<sup>10</sup> Ayrıca biyopsi sayısının ve maliyetin ve bu nedenle hastalar üstünde oluşacak psikolojik baskının artacağı öne sürülmekteydi. Bütün bu öngörülerin çok da haklı olmadığına dair bulgular ilerleyen yıllarda yapılan tarama çalışmalarıyla elde edildi.

Colberg ve arkadaşlarının 1993'de PSA 2,9-4 ng/ml olan hastalarda %7,2 kanser saptamasından sonra, Gann ve arkadaşları tarafından 1995'de PSA 2,5-4 ng/ml olan hastaların 3-5 yılda %13-20 oranında kanser saptandığı bildirildi.<sup>12,13</sup> 1997 yılı sonrası Catalona ve Smith PSA 2.5-4 ng/ml arasında olan hastalarda sırasıyla %22 ve %27 prostat kanseri saptama oranları bildirmişlerdi.<sup>7,14</sup> Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konan bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir.

**Tablo 1: PSA sınırını düşürme yönünde yapılan tarama çalışmaları:**

	Lodding <sup>8</sup>	Carvarhal <sup>15</sup>	Schröder <sup>16</sup>	Recker <sup>9</sup>	Makinen <sup>17</sup>	Babaian <sup>18</sup>
Yıl	1998	1999	2000	2001	2001	2001
Toplam hasta sayısı	5859	1905	10253	2154	20176	3172
Hasta yaşı	50-65	50+	54-74	55-70	55-67	40-75
Biyopsi endikasyonu	PSA 3-4	PSA 2,5-4	PSA 3-4 ve PRİ(+) veya TRUS(+)	PSA 1-3 ve F/T<0,20	PSA 3-4 ve 1.PRİ(+) 2.F/T<0,16	PSA 2,5-4
Biyopsi yapılan hasta sayısı	243	315	181	158	1. 81 2. 60	151
Kaç kor biyopsi?	6	8	6	6	6	11
Kanser saptama oranı	%13,2	%30	%25,4	%10,8	1.%28 2.%22	%24,5
Klinik önemli kanser	%84	Belirtilmemiş	%50	%78,6	%90	%67,6
Klinik önemli kanser tanımı	Tümör volüm >0,5cc veya Gleason grade>4	—	Gleason skor >=7	Tümör volüm>0,5cc veya Gleason grade>4	Gleason skor >=6	Gleason skor>=7 veya >1 kor tümör+ veya 1 korda >3mm
Organa sınırlı kanser	%65	%82	%84	%86	%94	%86

Bütün bu çalışmaların tümünün tarama çalışmaları olduğu görülmektedir. Prostat kanseri için yapılan tarama çalışmalarının hedefleri şöyle sıralanabilir:

1. Klinik olarak önemli prostat kanserlerini saptamak
2. Prostat kanserini erken evrede yakalamak ve bu sayede genel sağkalımı artır-

mak, morbidite ve mortaliteyi azaltmak

3. Bütün bunlar gerçekleştirilirken özgüllük yüksek olmalı ki yapılan toplam biyopsi sayısı ve dolayısıyla hastalar üstündeki stres azalmalı
4. Maliyet mümkün olduğunca düşük olmalı

### Klinik önemli prostat kanseri tanımı

PSA sınırını düşürmekle yaşam boyu klinik önemsiz olarak latent kalacak olan kanserlerin ortaya çıkacağına dair bazı şüpheler bulunmaktaydı. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar göstermiştir ki PSA sınırını 3 veya 2,5 ng/ml seviyesine düşürmek klinik olarak önemli kanser sayısını düşür-

memektedir. Fakat araştırmacıların halen ortak bir klinik önemli kanser tanımı bulunmamaktadır.(Tablo1)

### Düşük PSA seviyelerinde yakalanan ekstraprostatik prostat kanseri, morbidite ve mortalite

Düşük PSA seviyelerinde ekstraprostatik prostat kanseri oranları, PSA 4- 10 ng/ml arasındaki hastalarda saptanan %30-50 oranlarından daha düşük seviyededir. (Tablo1) Organa sınırlı hastalığın yüksek oranda bulunmasının özellikle sinir koruyucu radikal prostatektomi adayı hasta sayısını artıracığı ve bu sayede hastalığa özgü morbidite ve mortalitenin azalacağı öngörülebilmektedir. Fakat şimdiye kadar tüm bunların genel sağkalımı artırdığına, morbidite ve mortaliteyi azalttığına ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### Düşük PSA seviyelerinde özgüllük ve maliyet analizi

PSA sınırını düşürürken biyopsi sayısının ciddi sayıda artacağı unutulmamalıdır. Schröder ve arkadaşları, PSA sınırının 4 ng/ml 'den 3 ng/ml'ye düşürülmesinin tarama çalışmalarında toplam biyopsi sayısını %50 oranında artıracığını saptamışlardır.<sup>16</sup> Bu nedenle maliyet ve hastaların üstündeki psikolojik baskı artabilir. Duyarlılığı artırmak amacı ile PSA sınırını düşürüldüğünde, özgüllüğü artırmak amacı ile ek parametreler kullanılabilir ve bu sayede gereksiz biyopsi sayısı azaltılabilir.

### Parmakla rektal inceleme

Parmakla rektal inceleme bu ek parametrelere birisi olarak bir çok çalışmada incelenmiştir. Babaian ve arkadaşlarının çalışmasında PSA 2,5-4 ng/ml olan prostat kanserli hastaların sadece %13,5'inde PRİ şüpheli olarak saptanmıştı.<sup>18</sup> Makinen ve arkadaşları ise PSA 3-4 ng/ml arasındaki hastalarda bir prostat kanseri için 32 PRİ yapılması gerekliliğini saptamışlardır.<sup>17</sup> Bu yüzden düşük PSA seviyelerinde yapılan prostat kanseri tarama çalışmalarında PRİ kullanılmaması önerilmemektedir.

### PSA'ya bağlı parametreler

PSA 2,5-4 ve 3-4 ng/ml arasında özgüllüğü artırmak amacı ile serbest / total PSA, PSA dansitesi, transizyonel zon PSA dansitesi üzerinde yapılan çalışmalar henüz çok yeni olmakla birlikte, bazı ipuçları vermektedir. Catalonia ve arkadaşları 1997'de %90 duyarlılıkla 0,27 serbest/total PSA oranını kullanmanın, PSA 2,5-4 ng/ml

olan hastalarda %18 gereksiz biyopsiyi önleyeceğini saptamışlardır.<sup>7</sup> Yine Catalonia ve arkadaşları 1999'da PSA 2,5-4 ng/ml olan hastalarda 0,15 serbest/total oranının kullanımının daha agresif kanserlerin yakalanmasında etkili olduğunu ve bu oranda %64 gereksiz biyopsiden kaçınılacağını belirtmişlerdir.<sup>19</sup> Djavan ve arkadaşları serbest/total PSA ve transizyonel zon PSA dansitesi için sırasıyla 0,41 ve 0,095 oranlarının kullanımının %95 duyarlılık ve sırasıyla %29,3 ve %17,2 özgüllük ile gereksiz biyopsi sayısını azaltmak amacıyla kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.<sup>21</sup> PSA, PSA dansitesi, PSA velositesi ise prostat kanserini öngörmeye bu iki parametreden sonra gelmekteydi. Recker ve arkadaşları ise PSA 1-3 ng/ml olanlarda 0,2 serbest/total PSA oranının kullanımının % 80 gereksiz biyopsiden kaçınılmasını sağlayacağını belirtmişlerdir fakat 0,2 oranın üstündeki hastalara biyopsi yapmadıkları için gerçek tümör saptama oranından bahsetmek mümkün değildir.<sup>9</sup> Makinen ve arkadaşları da PSA 3-3,9 ng/ml olanlarda 0,16 serbest/total PSA oranının kullanımının agresif kanserlerin yakalanmasında etkili olabileceğini saptamışlardır.<sup>17</sup> Okihara ve arkadaşları ise PSA 2,5-4 ng/ml olan hastalarda kompleks PSA sınır değeri olarak 2,3 ng/ml kullanımının serbest / total PSA kullanımına göre özgüllüğünün daha yüksek olduğunu saptamışlardır.<sup>21</sup> Fakat düşük PSA seviyelerinde, PSA'ya bağlı parametreler için halen prospektif, randomize çalışmaların olmadığı göze çarpmaktadır.

### Yaş, ırk, aile hikayesi

Smith ve arkadaşları PSA 2,5-4 ng/ml arasında olan hastalarda siyah ırka mensup kişilerin beyaz ırka mensup kişilere göre daha fazla prostat kanseri riski taşıdığını

saptamışlardır.<sup>14</sup> Carvarhal ve arkadaşları PSA 4 ng/ml altında olan hastalarda 70 yaş ve üstü hastalarda daha düşük yaş gruplarına göre anlamlı oranda daha fazla oranda kanser saptandığını belirtmişlerdir.<sup>15</sup> Ayrıca yazarlar siyah ırka mensup hastaların, beyaz ırka göre daha fazla risk altında olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşılık Babaian ve arkadaşları ise PSA 2,5-4 ng/ml arasında olanlarda yaş, ırk ve aile hikayesinin prostat kanseri için risk oluşturmadığını belirtmişlerdir.<sup>18</sup> Carter ve arkadaşları ise PSA sınırı 2,5 ng/ml alınırsa 60 yaş altındaki hastalarda, Gleason skorlarına dayanarak, daha fazla oranda tedavi edilebilir kanser saptandığını belirtmişlerdir.<sup>22</sup> Djavan ve Smith ise çalışmalarında yaşın önemli bir faktör olmadığını saptamışlardır.<sup>14,20</sup>

### Kaç kor biyopsi yapılmalı?

#### Tekrarlayan biyopsiler yapılmalı mı?

Literatürdeki çalışmaların hemen hepsinde sekstant biyopsi kullanılmıştır. Sadece Babaian ve arkadaşları bu konuda ayrıntılı bir çalışma yapmışlardır. Çalışma sonucunda PSA 2,5-4 ng/ml arasında olan hastalarda 11 biyopsinin yerine sekstant biyopsi kullanılabilirliği ve sekstant biyopsi kullanımıyla sadece %8 oranda klinik önemli prostat kanseri kaçınılacağı belirtilmiştir.<sup>18</sup>

Djavan ve arkadaşları ise PSA 2,5-4 ng/ml arasındaki hastalarda, ilk biyopside %21 ve altı hafta sonra yapılan tekrarlayan biyopside ise %12 oranında prostat kanseri saptamışlardır.<sup>23</sup>

### PSA 4 ng/ml altındaki PSA değerlerine göre hasta dağılımı

PSA 4 ng/ml altında hangi PSA değerlerinde ne kadar prostat kanseri saptandığına dair çalışmalar yapılmıştır.(Tablo 2)

**Tablo 2:** Carvarhal ve arkadaşları ve Schröder ve arkadaşlarının tarama çalışmalarında PSA 4 ng/ml altındaki değişik PSA değerlerinde ortaya çıkan prostat kanseri oranları.<sup>15,16</sup>

PSA	Carvarhal <sup>15</sup>			Schröder <sup>16</sup>			
	0-1 ng/ml	1,1-2,6 ng/ml	2,6-4 ng/ml	0-0,9 ng/ml	1-1,9 ng/ml	2-2,9 ng/ml	3-3,9 ng/ml
Biyopsi yapılan hasta sayısı	824	766	315	415	502	217	181
Prostat kanserli hasta sayısı	40	109	95	9	43	29	46
Kanserli hasta oranı	%5	%14	%30	%2,2	%8,5	%13,4	%25,4
Biyopsi endikasyonu	PSA > 2,5 ng/ml veya PRİ(+)			PRİ(+) veya TRUS(+)			

## Yorum

Prostat kanseri tanısı için uzun yıllardır PSA 4 ng/ml ve üstü kanser açısından araştırılmıştır. İlk dönemlerde PSA 10 ng/ml üstündeki hastalara hemen prostat iğne biyopsisi yapılırken, PSA 4-10 ng/ml arasındaki değerlerde parmakla rektal inceleme, TRUS, serbest/total PSA, PSA dansitesi, transizyonel zon PSA dansitesi, PSA velositesi gibi ek parametrelerden yararlanılmıştır. İlerleyen yıllarla beraber prospektif, randomize çalışmaların artması ve teknik gelişmelerle PSA 4 ng/ml üstündeki hastalarda saptanan kanser oranı artmıştır. Bütün bu gelişmeler ışığında PSA 4 ng/ml üstündeki tüm hastalara biyopsi yapılmaya başlanmıştır. Son yıllarda ise prostat kanseri tanısında duyarlılığı artırmak amacı ile PSA sınırını daha da düşürme çalışmaları yapılmaktadır. Bunların hemen hepsi ise tarama çalışmalarıdır. Bu çalışmaların temel amacı erken evrede ve tedavi edilebilir prostat kanserlerinin yakalanmasıdır. Fakat PSA sınırını düşürürken, özgüllük düşmekte ve maliyetler artmaktadır.

PSA sınırını 2,5-4 ng/ml arasında tutan çalışmalarda prostat kanseri saptama oranı % 24,5-30 arasındadır. Bütün bu bulgular ışığında, bugün için PSA sınırını 2,5 ng/ml altına indirmek anlamlı görülmemektedir. Özellikle tarama çalışmaları için PSA sınırını 2,5 ng/ml seviyesine indirmek bugün için en uygun davranış olacaktır. Fakat PSA sınırın düşürmekle biyopsi sayısının artacağı unutulmamalıdır. Önceki yıllarda PSA 4-10 ng/ml arasında uygulanan ek parametrelerin PSA'nın düşük seviyelerinde kullanılması duyarlılığı düşürmeden, biyopsi sayısını azaltabilir. Fakat bu konuda yapılan çalışmalar henüz çok yenidir ve ortak kanılara varılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Düşük PSA düzeylerinde özellikle tarama çalışmalarında, parmakla rektal inceleme kullanılmaması bir ortak görüş olarak ortaya çıkmaktadır. Schröder ve arkadaşları PSA 3ng/ml altındaki tüm hastalara PRİ yapmadan biyopsi uygulamaktadır.<sup>16</sup> Düşük PSA seviyelerinde yaş, ırk ve aile hikayesi gibi faktörlerin önemi konusunda ise henüz ortak bir görüş yoktur.

Bütün bu çalışmaların ortak bir bulgusu da, PSA sınırını 2,5 veya 3 ng/ml seviyesine düşürmenin klinik önemli kanserleri artırmadığına yönelik saptamalardır. Bu çalışmalarda %50-90 arasında klinik önemli kanser oranları bildirilmiştir. Oran-

ların bu kadar değişkenlik göstermesinin nedeni ise çeşitli araştırmacılar arasında klinik önemli kanser tanımlarının değişkenlik göstermesidir. İlerleyen yıllarla beraber ortak bir tanımın saptanması bu konudaki bilgilerimizi netleştirecektir.

PSA sınırını düşürmenin asıl amacı organ sınırlı kanser oranını düşürmek ve bu sayede morbidite ve mortaliteyi artırmaktır. PSA sınırını 2,5 veya 3 ng/ml seviyesine çeken çalışmalarda %65-94 arasında organa sınırlı prostat kanseri oranları bildirilmiştir. (Tablo1) bu noktadan hareketle bu hastalarda cerrahinin daha kolay olabileceği ve sinir koruyucu cerrahinin daha rahat yapılabileceği söylenebilir. Ayrıca bu hastaların morbidite ve mortalitelerinin daha düşük olacağı ve genel sağkalım oranlarının artacağı öngörülebilir. Fakat bugün için bu konuyla ilgili çalışmalar bulunmamaktadır.

Şu an için bir çok merkezde, PSA 4 ng/ml üstündeki hastalarda 8-12 kor arasında değişen sayılarda yapılan prostat biyopsiler sekstant biyopsinin yerini almıştır. Düşük PSA seviyelerinde ise altıdan fazla alınan biyopsilerin sekstant biyopsiye üstün olmadıkları gösterilmiştir. Bu yüzden düşük PSA seviyelerde sekstant biyopsi kullanılması önerilmektedir. Ayrıca PSA 2,5-4 ng/ml arasındaki hastalarda negatif çıkan ilk biyopsiden sonra tekrarlayan biyopsinin de önemli oranda kanser saptadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery- what we have learned and where we are going. *J Urol*, 162: 293, 1999.
2. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR ve ark. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol*, 151: 1283, 1994.
3. Benson MC, Whang IS, Pantuck A ve ark. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 147: 815, 1992.
4. Maattanen L, Auvinen A, Stenman UH ve ark. European randomized study of prostate cancer screening: first year results of Finnish trial. *Br J Cancer*, 79: 1210, 1999.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL ve ark. Measurement of PSA in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 324: 1156, 1991.
6. Brawer MK, Beatie J, Wener MH ve ark. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol*, 150: 106, 1993.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of

specificity with free PSA measurements. *JAMA*, 277: 1452, 1997.

8. Lodding P, Aus G, Bergdahl S ve ark. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 55 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol*, 159: 899, 1998.
9. Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A ve ark. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng/ml combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J Urol*, 166: 851, 2001.
10. Kane RA, Littrup PJ, Babaian R ve ark. Prostate-specific antigen levels in 1695 men without evidence of prostate cancer. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*, 69: 1201, 1992.
11. Pentylala SN, Lee J, Hsieh K, Waltzer WC, Trocchia A, Musacchia L, Khan S: Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Medical Oncology*, 17: 85, 2000.
12. Colberg JW, Smith DS, Catalona WJ. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2,9 to 4,0 ng/ml. *J Urol*, 149: 507: 1993.
13. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA*, 273: 289, 1995
14. Smith DS, Carvarhal GF, Mager DE ve ark. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. *J Urol*, 160: 1734, 1998.
15. Carvarhal GF, Smith DS, Mager DE ve ark. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol*, 161:835, 1999.
16. Schröder FH, Crujisen-Koeter I, Koning HJ ve ark: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol*, 163: 806, 2000.
17. Mäkinen T, Tammela L J, Stenman UH ve ark: Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng/ml: A comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests. *J Urol*, 166: 1339, 2001.
18. Babaian J, Johnston DA, Naccarato W, ve ark: The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5-4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol*, 165: 757, 2001.
19. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA ve ark. 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*, 54:220, 1999.
20. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C ve ark. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2,5-4,0 ng/ml. *Urology*, 54: 517, 1999.
21. Okihara K, Fritsche HA, Ayala A ve ark. Can complexed prostate specific antigen and prostate volume enhance prostate cancer detection in men with prostate specific antigen between 2,5 and 4,0 ng/ml. *J Urol*, 165: 1930, 2001.
22. Carter HB, Epstein JI, Partin AW. Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among with nonpalpable disease. *Urology*, 53:126, 1999.
23. Djavan B, Borkowski A, Dobronsky P ve ark. Repeat prostate biopsies are required in the low PSA range 2,5-4 ng/ml. *J Urol*, 167(4): 101, 2002.