

Benign Prostat Hiperplazisi Olan Hastalarda Yaşın PSA, PSAD ve Prostat Volümüne Etkisi

Dr. Erdoğan AĞLAMIŞ (1), Dr. Gökhan TOKTAŞ (2), Dr. Şaban MİMAROĞLU (1),
Dr. Cabbar SARI (1), Dr. Emin ÇOŞKUN (1), Dr. Erdinç ÜNLÜER (3)

ÖZET

Biz bu çalışmada, histopatolojik olarak prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerini etkileyebilecek; prostat kanseri, prostatit ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) (+)'liği olmayan bir hasta grubunda, hasta yaşının PSA, prostat spesifik antijen dansitesi (PSAD) ve prostat volümüne etkisini araştırdık. 1995 ve 1997 yılları arasında prostatizm semptomları ile kliniğe başvuran, PSA > 4.0 ng/ml ve/veya parmakla rektal muayene (PRM) (+) olan ve histopatolojik olarak kanser, prostatit ve PİN (+)'liği olmayan 248 hasta çalışmaya alındı. Hastalar yaş dekatlarına göre sınıflandırıldı. Hastaların prostat volümleri trans rektal ultrasonografi (TRUSG) ile ölçüldü. Hastaların ortalama PSA, PSAD, prostat volümleri ve yaşları sırası ile 12.6, 0.35, 42.4, 65.2 olarak bulundu. İstatistiksel analizde yaş grupları arasında PSA, PSAD ve prostat volümleri açısından fark bulunamadı. PSA'nin yaş ile değil, prostat volümü ile ilişkili olduğu saptandı. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve buna bağlı semptomlarla kliniğe başvuran hastaları değerlendirirken, PSAD değerleri ile birlikte kullanılmalıdır. Çünkü bu hasta grubunda PSA yaşa değil, prostat volümü bağlıdır. **Anahtar Kelimeler:** Benign Prostat Hiperplazisi, Prostat Spesifik Antijen Dansitesi yaşa bağlı Prostat Spesifik Antijen

SUMMARY

The Effect Of Age To PSA, PSAD and Prostate Volume In Benign Prostate Hyperplasia Patients

We evaluated the effect of patient age to PSA. PSAD and Prostatic volume in group of patient without prostate cancer prostatite and positive PİN that is thought to effect the PSA levels as histopatologically. Between 1995 and 1997 years, 248 patients who has protatizm symptoms, PSA>4 ng/ml and positive DRE (digital rectal examination) without prostate cancer, prostatite and PİN (+) as hitopatologically were included this study. All patients are classified as their age decade. Prostate volüme of patients were measured by using TRUSG mean PSA, PSAD and prostate volume and age of patients was found 12.6, 0.35, 42.4, 65.2 as sequency. There were statistically difference between the age groups as PSA, PSAD and prostate volume. It was determined thas PSA was related with prostate volume not with age.

Evaluation of patients who have BPH and symphoms related with this disease should be performed by using PSAD. Because PSA is dependent to volume not age in these patient group.

Key Words: Benign Prostate Hyperplasia, Prostate Specific Antigen Density, Age-specific Prostate Specific Antigen.

GİRİŞ

1979 da Wang ve arkadaşları tarafından keşfedilen PSA'nın, BPH ve prostat kanserli hastaların tedavisindeki rolü giderek artan öneme sahiptir (1).

Önemli bir tümör markeri olan PSA organ spesifik olmasına karşın kanser spesifik değildir. PSA 34000 dalton ağırlığında bir glikoprotein olup, prostat ductal epitel hücreleri tarafından salgınır. Serum PSA düzeyi prostat histopatolojisinin bozulduğu durumlarda yüksek olabilir. BPH de yüksek serum PSA düzeylerinin nedeni, asinus epitel hücrelerinin sayıca artması sonucunda, PSA'nın fazla miktarda üretilmesi ve fizyolojik bariyerin yıkılması olabilir (2). BPH'li hastaların bir bölümünde PSA 4.1 ile 10 ng/ml arasındadır (3). Ancak PSA seviyesi prostat kanserli hastalarda da 4.1 ile 10 ng/ml arasında olabileceğinden (grey zone),

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği Asistanı (1),
Uzmanı (2), Klinik Şefi (3)

BPH ve prostat kanseri tanısı için PSA dışında değişik parametreler tanımlanmıştır: Free/Total-PSA (F/T-PSA), yaşa bağlı PSA, PSAD, PSA velötesi gibi.

Yaşa bağlı PSA, ilk olarak Oesterling tarafından tanımlanmıştır. Oesterling ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre, yaşlara göre PSA sınırları şöyledir: 40-49 yaş için 0-2.5, 50-59 yaş için 0-3.5, 60-69 yaş için 0-4.5, 70-79 yaş için 0.6.5 ng/ml (4). Yaşla uyumlu PSA sınır değerlerinin kullanılması PSA'nın 60 yaşın altındaki kişilerde daha duyarlı, 60 yaş üzerindeki hastalarda ise, daha özgül bir tümör belirleyicisi haline gelmesini sağlamaktadır.

PSAD kavramı, ilk olarak Benson tarafından ortaya atılmıştır (5). PSAD serumda ölçülen PSA düzeyinin, TRUS'la saptanan tümör volümüne bölünmesi ile elde edilen sayısal değerdir. Bu sayısal değer normal 0,15'dir. PSA serum değerinin 4-10 ng/ml arasında olması halinde PSAD'nin PSA'ya göre BPH ve kanser ayırımı yapmada daha etkili olduğu bildirilmiştir (6).

PSA'nın zaman içindeki değişimlerini, artış hızını, ifade eden PSA velötesi ilk olarak Carter tarafından tanımlanmıştır (7). Yıllık PSA değişimi 0.75 ng/ml/yıl olarak ele alınmıştır. Oesterling ve arkadaşları ise bu oranı 0.8 ng/ml/yıl olarak saptamışlardır (8).

Son yıllarda PSA'nın bazı subgruplarının olduğu gösterilmiştir. PSA'nın majör komponentinin Alfa-1 Antikemotripsin sub grubu olduğu söylenir (9). Serumda daha az olarak bulunan free PSA'nın total PSA'ya oranının 0.15'in altında olduğu belirtilmiştir. Free PSA düzeyinin benign prostat hiperplazisine oranla prostat kanserinde belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Bu özellik BPH ve prostat kanseri ayırımında yardımcıdır.

Prostat volümünün, serum PSA düzeylerine etkisi olduğu klasik bir bilgidir. Literatürde yaş arttıkça prostat volümünün ve buna bağlı olarak PSA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Biz bu çalışmada histopatolojik olarak PSA düzeylerini etkileyebilecek prostat kanseri, prostatit ve PİN (+)'liği olmayan bir hasta grubunda, hasta yaşının PSA, PSAD ve prostat volümüne etkisini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

1995 ve 1997 yılları arasında prostatizm semptomları ile kliniğe başvuran PSA > 4.0 ng/ml ve/veya PRM (+) olan ve histopatolojik olarak kanser, prostatit ve PİN (+)'liği olmayan 248 hasta çalışmaya alındı. Hastaların PSA'ları immulite kemiluminesans sistem ile ölçüldü. PSAD'si serum PSA/TRUS volümü formülü kullanılarak hesaplandı. TRUS prostat volüm ölçümleri Toshiba SSA-250A model ultrasonografi cihazı kullanılarak 6/7MHz lineer transrektal prob ile

yapıldı. Prostatın longitudinal (sagital) görüntüde elde edilen uzunluk (L) ve transaxial görüntüde elde edilen genişlik (W) ve yüksekliklerin (H) birbirleriyle ve 0.52 ile çarpılarak hesaplandı. Prostat volümü = 0.52 (LxWxH).

BULGULAR

Hastalar yaş dekatlarına göre sınıflandırıldı. Hastaların ortalama yaşları 65.2 (42-85), ortalama PSA 12.6 (0.09-10.0), ortalama PSAD 0.35 (0.009-2.5), ortalama prostat volümleri 42,4 (10-170), olarak bulundu. Tablo-1. PSAD, TRUS volümü, yaş ve PSA değerlerine gruplanan hastaların PRM ve TRUS tanıları sırasıyla Tablo 2, 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir. N Par tests Mann-Whitney Tests ile yapılan istatistiksel analizde yaş grupları arasında PSA, PSAD ve prostat volümleri açısından fark bulunmadı. Tablo-6 PSA'nın yaş ile değil prostat volümü ile ilişkili olduğu saptandı (Şekil 1-2).

	Yaş	PSA	PSAD	TRUS volüm
Min	42	0,9	0,009	10
Max	85	100	2,5	170
Ortalama	65,2	12,6	0,35	42,4
SD	6,5	10,9	0,35	23,5

Tablo 1. 248 hastanın elde edilen sonuçları.

PSAD	Hasta sayısı	PRM Tanı		TRUS Tanı	
		Benign	Malign	Benign	Malign
> 0.15	58	26 (%45)	32 (%55)	39 (%67)	19 (%33)
< 0.15	190	129 (%68)	61 (%32)	119 (%63)	71 (%37)

Tablo 2. PSAD değerlerine göre sınıflanan gruplardaki PRM ve TRUS tanı sonuçları.

TRUS Volüm	Hasta sayısı	PRM Tanı		TRUS Tanı	
		Benign	Malign	Benign	Malign
0-20	38	17 (%45)	21 (%55)	22 (%58)	16 (%42)
>20-40	111	66 (%59)	45 (%41)	72 (%65)	39 (%35)
>40-60	55	45 (%82)	10 (%18)	38 (%69)	17 (%31)
>60	44	27 (%61)	17 (%39)	26 (%59)	18 (%41)

Tablo 3. TRUS Volümüne göre sınıflanan gruplardaki PRM ve TRUS tanı sonuçları

Yaş	Hasta sayısı	PRM Tanı		TRUS Tanı	
		Benign	Malign	Benign	Malign
40-49	2	1 (%50)	1 (%50)	2 (%50)	0
50-59	42	29 (%69)	13 (%31)	29 (%69)	13 (%31)
60-69	136	82 (%60)	54 (%40)	87 (%64)	49 (%36)
>70	68	43 (%63)	25 (%37)	40 (%59)	28 (%41)

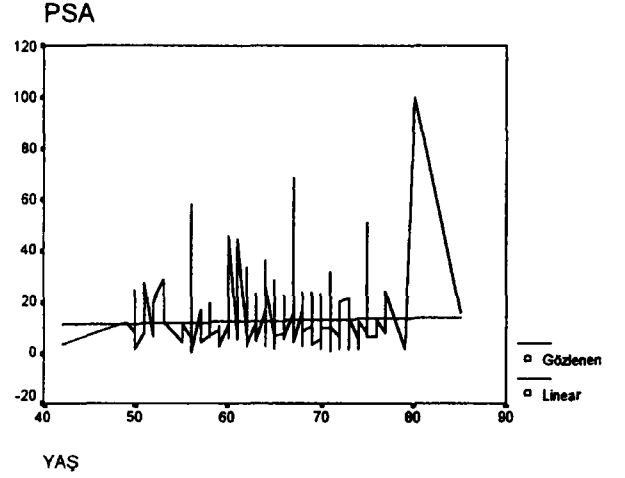
Tablo 4. Yaşa göre sınıflanan gruplardaki PRM ve TRUS tanı sonuçları

PSA	Hasta sayısı	PRM Tanı		TRUS Tanı	
		Benign	Malign	Benign	Malign
>4	27	0	27 (%100)	16 (%59)	11 (%41)
4-10	107	75 (%70)	32 (%30)	74 (%69)	33 (%31)
10-20	78	58 (%74)	20 (%26)	48 (%61)	30 (%39)
>20	36	22 (%61)	14 (%39)	20 (%56)	16 (%44)

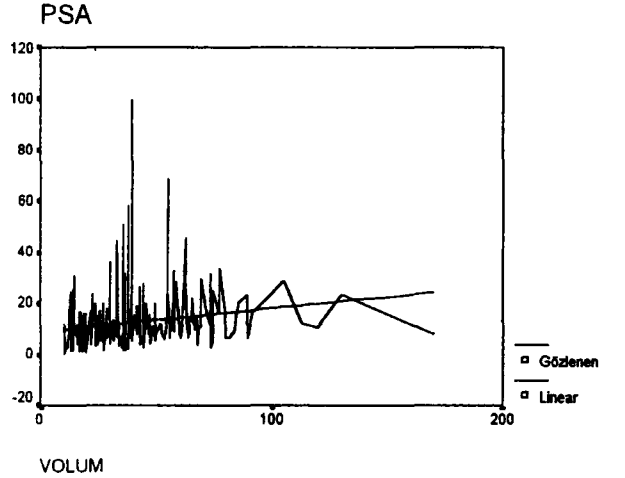
Tablo 5. PSA değerlerine göre sınıflanan gruplardaki PRM ve TRUS tanı sonuçları.

Yaş	Sayı	Ortalama	S.D.
40-49	2	PSA 7,5	PSA 6,36
		PSAD 0,46	PSAD 0,48
		volüm 20	volüm 5,66
50-59	42	PSA 11,9	PSA 10,1
		PSAD 0,36	PSAD 0,39
		volüm 38,6	volüm 20,2
60-69	136	PSA 13,1	PSA 9,7
		PSAD 0,36	PSAD 0,33
		volüm 43,8	volüm 24,1
>70	68	PSA 12,2	PSA 13,7
		PSAD 0,31	PSAD 0,35
		volüm 42,7	volüm 24,1

Tablo 6. Yaş gruplarına göre sonuçlar.



Şekil 1. Yaş ve PSA arasındaki ilişki



Şekil 2. Volüm ve PSA arasındaki ilişki

TARTIŞMA

PSA'nın kullanım etkinliğini arttırmak için geliştirilen parametrelerin avantajları yanında, dezavantajları da vardır. PSA velötesi PSA konsantrasyonlarının longitudinal ölçülmesine olanak tanır, erken tanıda prediktif değeri artırır, ayrıca prostat büyümesi ve patolojik değişiklikler hakkında longitudinal ölçümlerin tek ölçüme göre daha doğru bilgi vermesi gibi avantajları yanında; serum PSA konsantrasyonunun laboratuvaradan laboratuvara

değişimler gösterebilmesi, kanser dışındaki hastalıklarında (prostatit, BPH gibi) PSA yükselmesine neden olabilmesi, hesaplanmasının zor olması, PSA ölçümleri için optimal zamanın henüz belirlenmemesi gibi dezavantajları vardır.

Yaşın her dekatında serum PSA oranının %26 arttığı, prostat gland volümündeki her 10 ml'lik artış PSA oranını %32 artırdığı bildirilmiştir (10). Yaşa özgü PSA referans aralığının genç hastalarda PSA'nın sensitivitesini, yaşlı hastalarda ise spesifitesini arttırması, TRUS ile prostat hacim tayinine ve PSAD hesaplanmasına gerek olmaması nedeniyle hastaların değerlendirilmesinde yaşa bağlı PSA gözönüne alınmalıdır. Ancak bu konuda literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Oesterling tarafından bildirilen yaşa özgü referans aralığından farklı olarak, Dalkin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaşa bağlı PSA sınır değerleri: 50-54 yaş için 3.7 ng/ml, 55-59 yaş için 4 ng/ml, 60-64 yaş için 5,4 ng/ml, 65-69 yaş için 5,4 ng/ml, 70-74 yaş için 6,6 ng/ml'dir. Başka bir çalışmada ise 40-49 yaş için 1,5 ng/ml, 50-59 yaş için 1.6 ng/ml, 60-69 yaş için 3.1 ng/ml, 70-79 yaş için 3.3 ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda seçilen hastaların yaş grupları arasında, PSA açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Literatürde bildirilen yaşa bağlı PSA konusundaki bu farklı değerler PSA'nın sadece yaşları değil volüm gibi başka faktörlerle de etkilendiği sonucunu doğurmuş ve araştırmacıları PSA-volüm ilişkisi, PSAD gibi konularda yeni çalışmalara yöneltmiştir.

Prostat ağırlığı ve PSA arasında sabit bir orantı olmadığı ileri sürülmüştür (13). Ancak PSA ile prostat ağırlığı arasında lineer korelasyon olup, BPH dokusunun her bir gramı PSA'yı yaklaşık olarak 0.3 ng/ml artırır (3). Prostat volümü ve PSA arasında ilişki olduğu ilk olarak stamey ve ark. tarafından gösterilmiştir (14). PSA seviyesi 4-10 olanlarda volüm 25-50 cm³ PSA 10'dan büyük olanlarda volüm >50 cm³ bulunmuştur (15). Çalışmamızda da PSA ve volüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu nedenle önemli bir tümör markeri olan PSA'nın sensitivite ve spesifitesini artırma yönündeki çalışmalarda volümün de ele alınması gereken önemli bir faktör olduğu görüşündeyiz.

Total serum PSA'sı ile TRUS prostat volümü arasında korelasyon vardır ve PSA/Volüm indeksi: prostat kanserli hastalarda BPH'ya göre anlamlı olarak daha büyüktür (16). Prostat volümünün doğru ölçülmesi PSAD'ni değerlendirmede önemli bir rol oynar. Prostat volümü ölçümü için ideal bir metod olmamakla birlikte çeşitli metodlar kullanılır: Abdominal USG, TRUSG (sperik ölçüm, planimetrik

ölçüm, zonal ölçüm), bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans, sistoskopik prostatik üretra ölçümü (cm x 10 gr) gibi. PSAD'nin tanı değerinin PSA'dan daha üstün olmadığını ileri süren araştırmacılar da vardır (17). Bunun nedenini ise TRUS ile ölçülen prostat boyutlarında %10 hata olabilmesidir (18). Bunun dışında PSAD'nin sensitivite ve spesifitesini etkileyen diğer faktörler şunlardır: prostat şeklinde bilinen farklılıklar nedeniyle kullanılan formüllerin hacim belirlemede sınırlı kalmaları, prostatın stroma/epitel oranında görülen değişiklikler. Ancak PSA ölçümlerinde de laboratuardan laboratuara değişen değerler gelebilmekte, PSA değerleri BPH ve prostat kanseri dışında: prostatik gibi başka faktörlerden de etkilenebilmektedir. Volüm ölçümünde ortak bir metot benimsenmesi ve işlemin tecrübeli kişilerce yapılmasının, bildirilen bu hata oranını azaltacağı ve PSAD'nin tanı değerini artıracacağı kanaatindeyiz. PSAD'nin transizyonel zon için kullanımını öneren araştırmacılar vardır. BPH'ın transizyonel zondan kaynaklandığı ve bu nedenle, BPH kaynaklı serum PSA yüksekliğinin transizyonel zon bağımlı olması gerektiği savunulmuş, buna bağlı olarak transizyonel zon volümüne bakılarak elde edilen PSAD değerlerinin biyopsi sonuçlarını tahmin etmede, tüm prostat volümünün alınarak saptanan PSAD'ne göre daha etkin olduğu bildirilmiştir (19). Bu çalışmalarda PSAD hesaplamasında transizyonel zon esas alınmış olsada: PSA'nın volümle olan ilişkisini göstermektedir.

BPH tedavisinde kullanılan yöntemlerin ve diğer faktörlerin PSA üzerine etkisinin tam olarak bilinmesi, klinisyenin PSA'yı daha iyi değerlendirmesine yol açacaktır. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre: yaşa bağlı olarak meydana gelen PSA değerlerindeki değişimin, yaşla birlikte artan prostat volümüyle ilişkili olduğu, bu nedenle değişik yaş gruplarında PSA değerleri değerlendirilirken, yaştan ziyade prostat volümünde göz önüne alınması gerektiği ki bu da PSAD'nin önemini artırdığı kanaatine vardık.

SONUÇ

BPH ve buna bağlı semptomlarla kliniğe başvuran hastaları değerlendirirken, hastalarda tek başına yaşa bağlı PSA değerlerinin kullanılması gerçekçi değildir. PSA bu hasta grubunda yaşa değil prostat volümüne bağlıdır. Bu nedenle PSAD değerleri ile birlikte kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Wang, M.C., Valenzuela L.A., Murphy, G.P. and Chu, T.M.:** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159.
 - 2- **Tchetgen MB, Oesterling J.E.:** The role of prostate specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 333.
 - 3- **Mitchell C. Benson, IHN Seong Whang:** Prostate specific antigen: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Uro* 1992; 147: 815-22.
 - 4- **Thomas D. Richardson, Joseph E. Oesterling:** Age-specific reference ranges for serum prostate-specific Antigen The Urologic Clinics of North America 1997; 24: 2341.
 - 5- **Benson MC, Whang IS; Pantuck A, Ring K, Daplan SA, Olsson CA et al.** Prostate spesifik antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer *U Urol* 1992; 147: 815-816.
 - 6- **Benson MC, Mc Mahon DJ, Cooner WH, Olsson CA.** An Algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate specific antigen and prostate-specific antigen density. *Word J Urol.* 1993; 11: 206-213.
 - 7- **Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al.** Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate cancer *JAMA* 1992; 267: 2215-2220.
 - 8- **Oesterling J.E.; Chute CG, Jacopson SJ, et al:** Longitudinal changes in serum PSAV (PSA velocity) in a community-based cohort of men *J Urol* 1993; 149: 412.
 - 9- **Björk T, Bjartell A, Abrahamsson P, et al.** Alpha-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43: 427.
 - 10- **Collins GN, Lee RJ, Mc Elvie et al:** Relationship between prostate specific antigen prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993; 71: 445.
 - 11- **Dalkin BL, Ahmann F, Southwick P et al:** Elavation of normal prostate specific antigen (PSA) level by age. *J Urol* 1993; 149: 413.
 - 12- **Collins GN, Lee RJ, Mc Kelvie GH, et al:** Relationship between prostate specific antigen prostate volume and age in the benign prostate. *Br J Urol* 1993; 17: 445.
 - 13- **Omacini S, Mione R, Barichello M, et al:** Relationship between prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen serum levels and prostatic volume in benign prostate hyperplasia. *Eur Urol* 1992; 21: 108.
 - 14- **Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al:** Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate *N Eng J Med* 1987; 317: 909.
 - 15- **R. Joseph Babaian, Hiroaki Miyashita, Robert B. Evans and Edilberto I. Ramirez:** The distribution of prostate specific antigen in men without clinical of pathological evidens of prostate cancer: Relationship ta gland volume and age. *J Uro* 1992; 147: 837-40.
 - 16- **Veneziano S, Pavlica P, Querze R et al:** Correlation between prostate specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: Usefulness in the diagnosis of prostate cancer. *Eur Uro* 1990; 18: 112.
 - 17- **Brawer MK, Aramru EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ.** The inability of prostate spesifik antigen index to enhance the predictive value of prostate spesifik antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma *J Urol* 1993; 150: 369-373.
 - 18- **Partin AW, Oesterling J.E.:** Prostate specific antigen in clinical urologic practice *AUA Update series, Volume XIV lesson* 1995; 1: 2-11.
 - 19- **Kalish J, Cooner WH, Graham SD.** Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 43: 601-606.
-