

PROSTAT KANSERİNDE SERUM PROSTATİK ASİT FOSFATAZ VE PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYLERİNİN EVRE VE DİFERANSİYASYON DERECESESİ İLE İLİŞKİSİ

¹Cafer UÇAR ¹Semih AYAN ¹Gökhan GÖKÇE ²Cüneyd ÖZKÜRKÇÜGİL ¹Yener GÜLTEKİN

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas-TÜRKİYE

²Kocaeli Üni.Tıp Fakültesi, Kocaeli- TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 10.07.1997

The Relationship Between Serum Prostatic Acid Phosphatase, Prostate Specific Antigen Levels And Stage, Grade In Prostate Cancer.

SUMMARY

Serum prostatic acid phosphatase (PAP) and especially prostate specific antigen (PSA) measurements are carried out routinely in the diagnosis, staging and monitoring of prostate cancer. The higher values of these markers indicate a worse prognosis. In this study, the relationship between values of serum PAP, PSA and clinical stage, histopathological differentiation degree was investigated in 40 patients with prostate cancer applied with symptoms of prostatism to the Department of Urology at the Medical School of Cumhuriyet University. Of these, the preoperative diagnosis was prostate cancer in 21 patients and benign prostatic hyperplasia in 19 patients. The values of PAP and PSA in moderately and poorly differentiated groups were higher than those in well-differentiated group ($p<0.05$). The PAP value only in stage A was significantly lower than those in stage B and D ($p<0.05$). The PSA values in stage C and D were higher than those in stage A. It is concluded that preoperative detection of PSA value is more useful than that of PAP in order to estimate the prognosis.

Key words: Prostate cancer, prostatic acid phosphatase, prostate specific antigen, Gleason score.

ÖZET

Prostat kanserinin tanı, evreleme ve takibinde tümör belirleyicilerinden serum prostatik asit fosfataz (PAP) ve özellikle prostat spesifik antijen (PSA) ölçümleri rutin kullanıma girmiştir. Bu belirleyicilerin normalden yüksek olması daha kötü bir prognoza işaret eder. Bu çalışmada, prostatizm yakınmasıyla Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji kliniğine başvuran hastalardan preoperatif tanısı benign prostat hiperplazisi olup patolojik tanısı prostat kanseri gelen 19 hasta ile preoperatif tanısı prostat kanseri olan 21 hastada preoperatif serum PAP ve PSA düzeylerinin klinik evre ve histopatolojik diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi araştırıldı. PAP ve PSA düzeyleri orta ve kötü derecede diferansiye tümörlerde iyi diferansiye guruba göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). PAP sadece evre A' da B ve D evresine göre anlamlı düşüktü ($p<0.05$). PSA ise C ve D evre tümörlerde evre A' ya göre daha yüksek düzeylerdeydi ($p<0.05$). Preoperatif PSA düzeyinin prognozu tahminde daha yararlı olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, prostatik asit fosfataz, prostat spesifik antijen, Gleason skoru.

GİRİŞ

Prostat kanseri son yıllarda, erkeklerdeki tüm kanserlerin %32' sini oluşturarak en sık görülen kanser haline gelmiş ve sıklık olarak akciğer ve kolon kanserlerini aşmıştır. Klinik olarak saptanamayan prostat kanserli hasta grubuyla bunun daha da artış göstereceği aşıkardır (1, 2). Prostat kanserinin erken tanı, evreleme, prognoz tayini, takip ve kitle taramasında tümör belirleyicilerinden serum PAP ve özellikle PSA yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 3-8). Tümör evresi ve diferansiyasyon derecesinin serum belirleyici düzeyleriyle ilişkisi birkaç raporda belirtilmiştir (7, 9-11). PSA' nın PAP' a göre evreyle daha iyi ilişki gösterdiği ortaya konmuştur. Tümör evresi tek başına prognoz açısından iyi bir gösterge olduğu için, tanı esnasında PAP ve PSA' nın yüksek olması tümörün daha kötü bir prognoza sahip olduğuna işaret eder (12). Bu çalışmada prognozu belirleyen faktörler arasında yer alan tümör belirleyicileri (preoperatif serum PAP ve PSA düzeyleri) ile klinik evre ve histopatolojik derece (Gleason skoru) arasındaki ilişki araştırıldı.

MATERYAL VE METOT

1 Temmuz 1993 - 31 Aralık 1996 tarihleri arasında kliniğimize prostatizm yakınmaları ile başvurup cerrahi sonrası histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı alan 40 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Ameliyat öncesi tüm hastalara fizik inceleme, rutin kan kimyası yapıldı. Rektal muayene ve üretral kataterizasyon öncesi hastalardan alınan venöz kan örneklerinde serum PAP ve PSA düzeyleri ölçüldü. PAP ölçümlerinde Orion Diagnostica firmasının PAP [¹²⁵I] Radioimmunoassay kiti, PSA ölçümlerinde Diagnostic Products Corp. firmasının RKPS1 katalog numaralı IRMA-Count PSA immunoradiometrik kiti kullanıldı. PAP' ın normal serum düzeyinin üst sınırı kit kataloğunda belirtilen 1.9 ng/ml, PSA' nın normal üst sınırı 4.3 ng/ml olarak kabul edildi. Kliniğimizde transrektal ultrasonografi olmadığından lokal anestezi altında 14 hastaya transrektal, 7 hastaya da transperineal prostat iğne biyopsisi yapıldı. Sadece 8 hastada biyopsi sonucu adenokanser olarak belirlendi, diğer hastalarda ise ya doku alınamadı, yada alınan doku patolojik inceleme için yetersizdi. Biyopsileri pozitif olan olguların beşi D evresinde, üçü C evresindeydi. Klinik evrelemede Jewett-Whitmore-Prout sistemi uygulandı. Evrelendirme için ultrasonografi, akciğer ve kemik grafileri, bilgisayarlı tomografi yapıldı; üniversitemizde sintigrafi olmadığı için kemik sintigrafisi yapılamadı. Mevcut yöntemlerle düşük evreli

tümörlerde lenf nodu ve kemik tutulumunu belirlemek mümkün olmadı. Ameliyat sonrası kanserli prostatik doku örnekleri Gleason sistemine göre değerlendirildi.

İstatistiki değerlendirmelerde Mann-Whitney U testi ve Fisher's khi-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Prostatizm yakınmalarıyla kliniğimize başvuran ve histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı alan 52-85 yaş arasındaki 40 hastanın (yaş ortalaması 66.1±1.1 yıl) 19' u BPH, 21' i prostat kanseri ön tanısıyla kliniğe yatırıldı. %72.5' inde PAP, %70' inde PSA normalden yüksekti. Prostat dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde Gleason skorlarının 2 ile 10 arasında değiştiği saptandı (Tablo I).

Hastaların 11' i (%27.5) evre A, 9' u (%22.5) evre B, 4' ü (%10) evre C, 16' sı (%40) evre D idi. PAP değerleri evre A' da %36.4, B' de %88.8, C' de %75 ve D' de %93.8, PSA ise evre A' da %36.4, B' de %55.5, C' de %100, D' de %93.8 sıklıkta normalden yüksekti. PAP, sadece A evresinde B ve D' ye göre daha düşük değerlere sahipti (p<0.05), diğer evreler arasında fark yoktu. PSA değerleri ise C ve D evresinde A' ya göre daha yüksekti (p<0.05), diğer evreler arası fark yoktu. Normalden yüksek PAP düzeyleri oranı A evresinde diğer evrelere göre daha düşüktü ($\chi^2=12.68$; p<0.05); diğer evreler arasında fark yoktu. Normalden yüksek PSA düzeyleri ise A ve B evresinde diğerlerine göre daha düşük orandaydı ($\chi^2=12.83$; p<0.05); diğer evreler arası fark anlamsızdı.

Gleason skorlarına göre hastalar üç guruba ayrılarak incelendi. İyi diferansiye (2-4 arası skor) tümörlü 17 (%42.5) olguda PAP düzeyleri 0.7-19.0 ng/ml, PSA düzeyleri ise 0.1-48.0 ng/ml arasıydı. Bu gurubun %64.7' sinde PAP, %47' sinde PSA normalden yüksekti. 5-7 skorlu (orta derecede diferansiye) 14 (%35) olguda PAP 0.2-155.0 ng/ml, PSA 1.6-272.0 ng/ml değerler arasıydı; %78.5' inde PAP, %85.7' sinde PSA normalden fazlaydı. 8-10 skorlu (kötü diferansiye) 9 (%22.5) olguda ise PAP 1.7-50.0 ng/ml, PSA 2.0-248.0 ng/ml arasıydı; %77.7' sinde PAP, %88.8' inde PSA normalden yüksek düzeydeydi. Gleason skoruna göre PAP ve PSA değerleri karşılaştırıldığında, 5-7 ve 8-10 skor gurubundaki PAP ve PSA düzeyleri 2-4 skoruna göre daha yüksekti ve anlamlı fark gösteriyordu (p<0.05); diğer guruplar arası fark ise önemsizdi (p>0.05). En yüksek PAP ve PSA değerlerinin orta derecede diferansiye tümörlerde olduğu görüldü. Nor-

malden yüksek PAP ve PSA düzeyleri açısından Gleason skorları karşılaştırıldığında skor gurupları arası fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

İlk kez 1938' de Gutman tarafından prostat kanseri ile total serum asit fosfatazı arasındaki ilişki gösterildiğinden bu yana tümör belirleyicilerinin önemi artmıştır. 1970' li yılların sonuna doğru prostat kanseri taramasında belirleyici olarak serum PAP düzeyine bakılması önerilmiştir. Evrelendirmede PAP' ın rolünün çok önem taşımadığı ve kanser taramasındaki değerinin düşük olduğu anlaşılmıştır. Lokalize hastalığı olanların ancak %4-10' unda PAP'ın yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar ortaya çıktığı için giderek önemini kaybetmiş ve daha spesifik bir belirleyici olarak hastalığın tanısında ve relapsların belirlenmesinde PSA' nın PAP' a göre üstün olduğu gösterilmiştir. (6, 13). Brawer ve Lange' e göre PSA, daha az diurnal varyasyon göstermesi, sıcaklık ve zamandan daha az etkilenmesi ve daha duyarlı olması nedeniyle kanser tanısında PAP' tan daha güvenilirdir (14, 15).

Genel olarak prostat kanserli hastaların %10-20' sinde serum PSA değeri normal düzeydedir (16). Çalışmamızda, 40 prostat kanserli hastanın %27.5' inde PAP, %30' unda PSA normal düzeyde bulunmuştur.

Stamey ve Kabalin' e göre prostat kanserinde derece arttıkça serum PSA düzeyi de artmaktadır (9). Rana ve arkadaşlarının 60 prostat kanserli hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, Gleason skoru arttıkça serum PSA düzeyinin ve metastaz oranının yükseldiği görülmüştür (8).

Haapiainen ve arkadaşlarının serum total asit fosfataz, PAP ve PSA ölçümünü yaptıkları 100 prostat kanserli hastadan orta derecede diferansiye tümörü olanlarda her üç belirleyicinin ortalama serum düzeyleri iyi ve kötü diferansiye tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur (7).

Çalışmamızda Gleason skoruyla PAP ve PSA değerleri arasında aynı yönlü bir ilgi yoktu, ancak bazı gruplar arası fark önemliydi. Orta ve kötü diferansiye guruptaki belirleyici düzeyleri iyi diferansiye guruba göre daha yüksekti. Gleason skoru 5-7 olan orta derecede diferansiye tümürlü guruptaki ortalama PAP ve PSA değerleri, diğer iyi ve kötü diferansiye guruplara göre daha yüksek düzeyde iken, iyi diferansiye gurupta en düşük değerlere sahipti. Bu durum iyi diferansiye kanserlerde tümör hacminin düşüklüğü ve prostat epitel hücrelerini çevreleyen bariyerlerin henüz belirgin bozulmamış olması ile, kötü diferansiye tümörlerde ise aşırı anaplazik hale

Tablo 1: Prostat kanserli hastalarda verilerin dökümü

Sıra No	Yaş	Klinik Evre	Serum PAP (ng/ml)	Serum PSA (ng/ml)	Gleason Skoru
1	60	B	79.0	200.0	7 (3+4)
2	84	B	31.0	12.7	5 (3+2)
3	60	B	155.0	200.0	5 (3+2)
4	70	A	2.6	9.1	2 (1+1)
5	63	B	13.9	1.6	5 (3+2)
6	63	B	0.9	1.3	3 (2+1)
7	65	D	10.8	54.7	5 (3+2)
8	62	D	7.2	11.8	5 (2+3)
9	64	A	1.0	2.0	4 (2+2)
10	70	A	2.8	2.9	2 (1+1)
11	78	C	50.0	95.0	9 (5+4)
12	63	D	44.0	63.9	9 (5+4)
13	62	D	10.0	130.0	5 (2+3)
14	70	D	146.0	237.0	7 (4+3)
15	68	D	6.8	18.0	5 (2+3)
16	62	B	14.0	12.0	10(5+5)
17	70	A	2.0	6.9	2 (1+1)
18	75	C	3.8	14.0	9 (4+5)
19	65	A	8.0	1.3	4 (2+2)
20	59	A	1.5	0.1	4 (1+3)
21	69	A	1.8	4.0	2 (1+1)
22	74	C	6.2	272.0	7 (3+4)
23	67	D	7.9	17.0	3 (1+2)
24	64	A	1.2	1.8	4 (1+3)
25	70	B	2.3	48.0	3 (2+1)
26	85	D	50.0	84.0	10(5+5)
27	64	D	2.0	2.0	9 (4+5)
28	65	D	5.7	107.0	5 (2+3)
29	69	B	2.8	1.3	4 (2+2)
30	68	A	0.9	2.1	5 (2+3)
31	55	A	0.2	7.3	5 (3+2)
32	68	D	1.7	248.0	9 (4+5)
33	68	A	1.8	9.2	7 (3+4)
34	52	D	5.7	16.6	2 (1+1)
35	67	B	4.4	1.7	4 (2+2)
36	57	D	19.0	39.0	4 (3+1)
37	70	C	0.7	30.0	2 (1+1)
38	60	D	25.2	62.3	9 (4+5)
39	60	D	4.5	40.0	3 (2+1)
40	57	D	2.3	32.6	9 (4+5)

gelen tümör hücrelerinin enzim sentezleme yeteneklerini kaybetmeleri ile açıklanabilir.

Stamey ve arkadaşlarının çalışmasında tümör evresinin serum PAP ve PSA düzeyleri ile pozitif ilişki gösterdiği, evre tek başına prognoz açısından iyi bir gösterge olduğu için tanı esnasında yüksek PAP ve PSA değerlerinin kötü prognoza işaret ettiği belirtilmiştir (17). Bruce ve arkadaşlarının çalışmasında, evre ilerledikçe PAP düzeyinin de arttığı görülmüştür (18). Stamey, Emtage ve Myrtle' nin çalışmalarında PSA' nın PAP' a göre daha sensitif bir belirleyici olduğu ve evre ile daha iyi ilişki gösterdiği savunulmuştur (17, 19, 20). Myrtle ve arkadaşlarının çalışmasında PSA düzeylerinin A evresindekilerin %63' ünde, B' dekilerin %71' inde, C' dekilerin %81' inde, D' dekilerin %88' inde artmış olduğu, PAP' ın ise A' da %12, B' de %22, C' de %38 ve D' de %67 sıklıkta yükselmiş olduğu rapor edilmiştir (21). Yine birçok çalışmada kanser evresi ilerledikçe serum PSA düzeyinin yükseldiği belirlenmiştir (8, 10, 11, 14, 15, 22, 23).

KAYNAKLAR

1. Narayan P : Neoplasms of the prostate gland. In: Tanagho EA., McAninch JW (Eds): Smith' s General Urology. 14th.Ed., Prentice-Hall Inc., East Norwalk. 392-433, 1995.
2. Schulman CC, Sassine AM: Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. Eur Urol, 24:450-455, 1993.
3. Stamey TA, McNeal JE: Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED(Eds): Campbell's Urology. 6th.Ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1159-1221, 1992.8. Jimenez-Cruz JF, Broseta E: Diagnostic challenges of prostatic carcinoma. Br J Urol, 70(Suppl.1):39-42, 1992.
4. Catalona WJ, Scott WW: Carcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA(Eds): Campbell's Urology. 5th Ed., W.B.Saunders Company, Philadelphia. 1463-1534, 1986.
5. Haapiainen RK, Permi EJ, Rannikko SAS, Voutilainen PEJ, Liewendahl K, Stenman U-H, Alfthan OS: Prostate tumour markers as an aid in the staging of prostatic cancer. Br J Urol, 65:264-267, 1990.
6. Lewenhaupt A, Ekman P, Eneroth P, Nilsson B: Tumour markers as prognostic aids in prostatic carcinoma. Br J Urol, 66:182-187, 1990.
7. Haapiainen RK, Permi EJ, Rannikko SAS, Voutilainen PEJ, Alfthan OS: Prostate tumour markers and differentiation grade in prostate cancer. Br J Urol, 66:635-638, 1990.
8. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD: Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. Br J Urol, 69:277-281, 1992.
9. Stamey TA, Kabalin JN: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. untreated patients. J Urol, 141:1070-1075, 1989.
10. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol, 139:766-772, 1988.
11. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. J Urol, 142:1011-1017, 1989.
12. Goodman CM, Cumming JA, Ritchie AWS, Chisholm GD: Prognostic value of raised prostatic acid phosphatase and negative skeletal scintigraphy in prostatic cancer. Br J Urol, 67:622-625, 1991.
13. Lange PH: PAP and PSA in the diagnosis and management of cancer of prostate. In: Lange PH: Cancer of Prostate, Co Med Communication, Philadelphia, 3:24-29, 1989.
14. Brawer MK: Prostate specific antigen. Acta Oncologica, 30:161-168, 1991.
15. Brawer MK, Lange PH: Prostate specific antigen in management of prostatic carcinoma. Urology, 33(Suppl):11-16, 1989.

Çalışmamızda PAP değerleri evre A' da %36.4, B' de %88.8, C' de %75 ve D' de %93.8, PSA ise evre A' da %36.4, B' de %56, C' de %100, D' de %93.8 oranda yüksekti. Evrelere göre serum belirleyicileri karşılaştırıldığında, PAP sadece A evresinde B ve D' ye göre daha düşük düzeylerdeydi, diğer evreler arasında fark yoktu. PSA ise C ve D evresinde A' ya göre daha yüksekti, diğer evreler arası fark önemsizdi. Evrelere göre normalden yüksek serum belirleyici oranları karşılaştırıldığında, PAP oranı sadece A evresinde, PSA oranı ise A ve B evresinde diğer evrelere göre daha düşük bulundu.

Sonuç olarak, preoperatif ölçülen serum PAP ve PSA düzeylerinin prostat kanserinin diferansiyasyon derecesini tahminde yararlı olabileceği, düşük marker düzeylerinin iyi diferansiye tümörlere işaret ettiği, özellikle PSA ile evre arasında ilgi kurulabileceği ve PSA düzeylerinin ileri evrelerde erken evreye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

16. Jiménez-Cruz JF, Broseta E: Diagnostic challenges of prostatic carcinoma. *Br J Urol*, 70(Suppl.1): 39-42, 1992.
17. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317:909-916, 1987.
18. Salo JO, Rannikko S: The Value of acid phosphatase measurements in predicting extraprostatic cancer growth before radical prostatectomy. *Br J Urol*, 62:439-442, 1988.
19. Emtage LA, Lewis PW, Blackledge GRP: The role of prostate specific antigen in the baseline assessment of patients undergoing hormone therapy for advanced prostate cancer. *Br J Urol*, 60:572-577, 1987.
20. Miller PD, Eardley I, Kirby RS: Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol*, 70:295-298, 1992.
21. Takayama TK, Vessella RL, Brawer MK, True LD, Noteboom J, Lange PH: Urinary prostate specific antigen levels after radical prostatectomy. *J Urol*, 151:82-87, 1994.
22. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al: Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol*, 139:758-761, 1988.
23. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol*, 138:1181-1184, 1987.