

PSA'SI 4-10 NG/ML ARASINDA DEĞİŞEN RADİKAL PROSTATEKTOMİ YAPILAN PROSTAT KANSERLİ HASTALARIMIZIN KLİNİK SEYRİ

CLINICAL STATUS OF PATIENTS WHO RADICAL RETRO PUBIC PROSTATECTOMY AND SERUM PSA LEVELS RANGING FROM 4 NG/ML TO 10 NG/ML

KÖKSAL, İ. T., TUNÇ, H. M., ESEN, T., ÖZCAN, F., TEFEKLİ, A. H.

ÖZET

Serum PSA'nın 4 ng/ml'den az olduğu değerler düşük kanser riskini, 4-10 ng/ml arasındaki değerleri orta risk grubunu, 10 ng/ml'den fazla değerler yüksek kanser riskini belirtmektedir. Biz bu çalışmada, PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen ve radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan hastaların klinik seyirlerini araştırdık.

Kliniğimizde, Ocak 1992 tarihleri arasında 117 hastaya RRP yapılmış olup PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların yaşları, preoperatif PSA değerleri, TRUS-biopsi Gleason patern skoru tespit edildi. Klinik ve patolojik evreleme TNM sistemine göre yapıldı.

Hastaların yaşları 56 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama 63.83 ± 5.01 yıldır. Hastaların takip süresi 14 ile 72 ay arasında değişmekte olup ortalama 41.96 ± 14.42 aydır. Histopatolojik değerlendirmede 17 (% 56.6) hastada lenf ve vesikula seminalis tutulumu olmaksızın kapsül tutulumu saptanırken, 11 (% 36.6) hastada kapsül tutulumu saptandı. Altı hastada (% 20) cerrahi sınır pozitif bulundu. Bir (% 3.3) hastada lenf tutulumu olmaksızın vesikula seminalis tutulumu, 1 (% 3.3) hastada lenf tutulumu tespit edildi. Hastaların yapılan PSA takiplerinde 3 (% 10) hastada nüks tespit edildi. Bu hastalarda nüks için geçen süre 3 ile 30 ay arasında değişmekte olup ortalama 17.3 aydır.

Preoperatif olarak daha iyi prognoz beklenen bu grup (4-10 ng/ml) hastalarda bile % 9-82 gibi değişen oranlarda organa sınırlılık bildirilmesi bize prostat kanserinin biyolojik davranışının oldukça değişken olduğunu ve 4-10 ng/ml arasındaki PSA değerlerinde bile prostat dışına yayılım olabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

Serum PSA level less than 4 ng/ml indicates lower cancer risk, whilst levels 4-10 ng/ml indicate medium risk and level more than 10 ng/ml high risk respectively. We have examined the clinical status of patients who had radical retropubic prostatectomy (RRP) and serum PSA levels ranging from 4 ng/ml to 10 ng/ml.

117 patients were performed RRP in our clinics between January 1992 and December 1997. 30 patients whose serum PSA levels were between 4-10 ng/ml, were selected as the study group among all. The age, preoperative PSA level, Gleason pattern score of TRUS biopsy were examined. Clinical pathologic staging were done due to TNM classification.

The age of the patients ranged from 56 to 76 year, the mean age was 63.83 ± 5.01 years. The follow up period of the patients was between 14 and 72 months. The mean period was 41.96 ± 14.42 months. Seventeen patients (56.6 %) had capsular penetration without lymphatic and seminal vesicle invasion. Eleven patients (36.6 %) had organ confined disease. Six patients (20 %) had positive surgical margin. One patient (3.3 %) had lymphatic invasion. The follow up of PSA levels revealed recurrences in 3 (10 %) patients. The period of recurrence was ranging from 3 to 30 months. The mean time was 17.3 months.

Preoperative values of PSA between 4-10 ng/ml, indicates better prognosis. But as the specimens of prostatectomy are examined, organ limitation is between 9 % and 82 %, which is a wide range. This shows that biologic behavior of the prostate cancer is ever changing and tissue invasion outside the prostate gland is also possible with serum PSA levels of 4-10 ng/ml.

ANAHTAR KELİMELEER: PSA 4-10 ng/ml
prostat kanseri, radikal retropubik prostatektomi,
klinik seyir

KEY WORDS: PSA 4-10 ng/ml, prostate
cancer, radical retropubic prostatectomy,
clinical prognose

Dergiye geliş tarihi: 11.08.1998

Yayına kabul tarihi: 17.11. 1998

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı / İstanbul

GİRİŞ

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılan en önemli marker olmasına rağmen günümüzde hala PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen hastaların değerlendirilmesinde tartışma devam etmektedir.^{1,5} Çünkü PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olduğu grupta sadece karsinomlu olgular değil BPH, prostatit, akut üreter retansiyon ve prostatik iskemi gibi bazı selim durumlarda bulunmaktadır.^{6,9} BPH ve klinik olarak önemi bulunmayan prostat kanserli hastaların yaklaşık % 23'ünde PSA 4-10 ng/ml arasında değişirken yalnızca % 5'inde PSA 10 ng/ml'nin üzerindedir.⁶

ABD'de 50 ile 80 yaş arasındaki sağlıklı erkeklerde PSA değerleri ölçülmüş ve serum PSA değeri % 90'ında 4 ng/ml veya daha az, % 8'inde 4-10 ng/ml arasında ve % 2'sinde 10 ng/ml veya daha fazla bulunmuştur. Pozitif biopsi oranı bu üç grup için sırasıyla % 1, % 26 ve % 53'dür.¹⁰ Serum PSA'nın 4 ng/ml'den az olduğu değerler düşük kanser riskini, 4-10 ng/ml arasındaki değerler orta risk grubunu, 10 ng/ml'den fazla değerler yüksek kanser riskini belirtmektedir.¹¹

Bu çalışmada, PSA'daki bu orta derecede yükselme (4-10 ng/ml) ile preoperatif olarak prognozları daha iyi oldukları düşünülen ve radikal retropubik prostatektomi yapılan hastaların klinik seyirlerini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde, Ocak 1992 ile Aralık 1997 tarihleri arasında klinik olarak lokalize 117 hastaya radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılmış olup PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen 30 hasta çalışmaya alınmıştır.

Bu hastaların yaşları, preoperatif PSA değerleri, TRUS-biopsi Gleason patern skoru tespit edildi.¹² Klinik ve patolojik evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Prostatektomi spesimeninin sağ, sol ve arka yüzü farklı renklerde boyanarak apekten bazale doğru 3 mm aralıklarla seri halinde kesildi. Hematoksilen-Eozin ile boyalı prepatlar ışık mikroskopunda (40-100x) incelenerek kapsül tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği, vesikula seminalis tutulumu ve Gleason patern

skoru araştırıldı. Hastalar postoperatif 1. aydan itibaren PSA ile takip edildi.

SONUÇLAR

Ocak 1992 ile Aralık 1997 tarihleri arasında PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen 30 hastaya RRP yapılmıştır. Hastaların yaşları 56 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama 63.83 ± 5.01 yıl (median: 6.8 ng/ml)'dir. Hastaların takip süresi nüks olmayan hastalarda 14 ile 72 ay arasında değişmekte olup ortalama 41.96 ± 14.42 ay (median: 43 ay)'dir.

Histopatolojik değerlendirmede 11 (% 36.6) hastada kapsül tutulumu saptanmazken (organa sınırlı kanser), 17 (% 56.6) hastada lenf ve vesikula seminalis tutulumu olmaksızın kapsül tutulumu, 1 (% 3.3) hastada lenf tutulumu olmaksızın vesikula seminalis tutulumu, 1 (% 3.3) hastada lenf tutulumu tespit edildi (frozen negatif, parafin pozitif) (tablo 1). Kapsül tutulumu olan 17 hastanın 4 (% 23.5)'ünde cerrahi sınır pozitif bulunurken, kapsül tutulumu olmayan hiçbir hastada cerrahi sınır pozitif bulunmamıştır (tablo 2).

Tablo1: Histopatolojik değerlendirme*

	n	%
K(+),L(-),VS(-)	17	56.6
K(-),L(-),VS(-)	11	36.6
L(-),VS(+)	1	3.3
L(+)	1	3.3

*Kapsül (K), lenf (L), vesikula seminalis (VS), invazyon olması (+), invazyon olmaması (-).

Tablo 2: Histopatolojik değerlendirmede cerrahi (CS) ilişkisi

	n	CS(+)	%
K(+),L(-),VS(-)	17	4	23.5
K(-),L(-),VS(-)	11	0	0
L(-),VS(+)	1	1	100
L(+)	1	1	100
Toplam	30	6	20

Hastaların patolojik ve klinik evreleri TNM sistemine göre yapıldı. Buna göre 1 (% 3.3) hasta T1a, 3 (% 10) hasta T1b, 1 (% 3.3) hasta T1c, 6 (% 20) hasta T2a, 9 (% 30) hasta T2b ve 10 (%

33.3) hasta T2c bulundu (tablo 3). Patolojik evrelendirme sonucunda ise 11 (% 36.6) hastada pT2, 13 (% 43.3) hastada pT3a ve 6 (% 20) hastada pT3c tespit edildi (tablo 4).

Tablo 3: Klinik evreleme

Klinik evre	n	%
T1a	1	3.3
T1b	3	10
T1c	1	3.3
T2a	6	20
T2b	9	30
T2c	10	33.3

Tablo IV: Patolojik evreleme

Patolojik evre	n	%
pT2	11	36.6
pT3a	13	43.3
pT3c	6	20

Hastaların yapılan PSA takiplerinde 3 (% 10) hastada nüks tespit edildi. Bu hastalarda nüks için geçen süre 3 ile 30 ay arasında değişmekte olup ortalama 17.3 aydır. Bu hastaların preop. PSA seviyeleri, klinik ve patolojik evreleri ile nüks için geçen süre tablo 5 verilmiştir.

TARTIŞMA

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup, kanser ile ölüm nedenleri arasında da akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.¹³ Yaşı 50'den fazla olan erkeklerin yaklaşık 1/3'de otopsielerde insidental prostat kanserini tespit edilirken bunların yaşamları boyunca yalnızca % 10'unda klinik prostat kanseri gelişmektedir.¹⁴

Günümüzde hala lokalize prostat kanserlerinin tedavisi tartışma konusudur. Tedavi seçenekleri radikal prostatektomi, radyoterapi, yakın izlem (watchful waiting) gibi geniş bir yelpaze içermektedir. Fakat periprostatik anatomisinin daha iyi anlaşılması ve cerrahi tekniklerin gelişmesi radikal prostatektomi ile organa sınırlı prostat kanserlerinin tedavisi daha etkili ve güvenilir hale gelmiştir.¹⁵ Tüm kanserlerde olduğu gibi prostat kanserinde de küratif tedavi ancak kanser organa sınırlı halde teşhis edilebilirse olmaktadır.

İleri evre prostat kanserinde hastanın küratif tedavi şansı yoktur. Bunun için tanıyı, erken dönemde özellikle organa sınırlı iken koymak tedavi seçiminde ve prognozda büyük önem kazanmaktadır.¹⁶ Serum PSA düzeyi tümör volümü, grade'i ve evresi ile korelasyon göstermektedir. Önceki çalışmalar 1 cc kanser volümünün 2.2 ng/ml (Hybritec yöntemi) PSA artışına yol açtığını göstermiştir.¹⁷⁻²²

Biz bu çalışmada PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen ve prostat kanseri tanısı konulmuş orta derecede riskli denilebilen grupta radikal prostatektomi sonrası klinik seyirlerini takip ettik. Bu çalışma sonucunda 30 hastanın ancak % 36.6'sında organa sınırlı kanser tespit edilirken 1(% 3.3) hastada lenf tutulumu olmaksızın vesiküla seminalis tutulumu ve 1 (% 3.3) hastada ise lenf tutulumu bulunmuştur. Stormont ve arkadaşları klinik evresi T1c olan 60 hastanın radikal prostatektomi spesimenlerini incelemişler ve PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen 17 hastanın 14 (% 82)'ünde kanser organa sınırlı iken 3 (% 18)'ünde kapsül dışı yayılım tespit etmişlerdir. Lenf ve vesiküla seminalis tutulumu görülmemiştir.²³ Puppo ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada 1738 hasta değerlendirilmiş ve PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen hastaların yalnızca % 53'ünün organa sınırlı olduğunu görmüşlerdir.¹⁵ Bu sonuca benzer şekilde Partin ve arkadaşları klinik olarak lokalize 703 prostat kanserli hastanın patolojik spesimenini incelemişler ve bunlardan PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen 246 hastanın % 53'ünde organa sınırlı kanser bulunurken % 32 kapsül tutulumu, % 3 pozitif vesiküla seminalis ve % 12 pozitif lenf tutulumu tespit etmişlerdir.²⁴ Partin ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada biopsi Gleason skoru 8-10 arasında değişen 66 hastayı incelemişlerdir. PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen 22 hastanın 2 (% 9)'ünde kanser organa sınırlı iken, 1 (% 4) hastada cerrahi sınır pozitif, 1(% 4) hastada vesiküla seminalis pozitif ve 7 (% 31) hastada pozitif lenf nodu tutulumu tespit etmişlerdir.²⁵ Lerner ve arkadaşları klinik evresi T1c olan 225 hastanın prostatektomi spesimenini incelemişlerdir. Bunlardan 112 tanesinin PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişmekte olup % 60'ı organa sınırlıdır.¹ Catalona ve arkadaşlarının PSA ile yaptıkları taramada PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen 61 hastanın 18 (%

30)'inde prostat kanseri tespit etmişler ve bunların % 99'unun klinik olarak lokalize olduğunu fakat radikal prostatektomi sonrasında bu hastaların % 71'inin organa sınırlı olduğunu bildirmişlerdir.²⁶

Serimizde PSA takipleri sonucunda 3 (% 10) hastada nüks tespit edilmiştir. Nüks için geçen süre 3 ile 30 ay arasında değişmekte olup ortalama 17.3 aydır. Bu 3 hastanın 2'sinde cerrahi sınır pozitif, 1'inde kapsül tutulumu vardır (tablo 5).

Tablo 5: Nüks

Hasta no	Yaş	PSA	Klinik evre	Biopsi Gleason skor	Spesimen Gleason skor	Patolojik evre	Lenf tutulumu	Nüks süresi
1	63	5.5	T2c	6	6	pT3a	-	30ay
2	74	7.4	T2a	5	6	pT3c	+	3 ay
3	59	9	T2c	6	6	pT3c	-	19 ay

Görüldüğü gibi PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen klinik olarak lokalize prostat kanserli hastaların prostatektomi spesimenleri incelendiğinde % 9-82 gibi değişen oranlarda organa sınırlılık varken, % 31 oranında pozitif lenf nodu tutulumu bildirilmiştir. Bu sonuçlar bize prostat kanserinin biyolojik davranışının oldukça değişken olduğunu 4-10 ng/ml arasındaki PSA değerlerinde bile prostat dışına yayılım olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, prostat taramalarında PSA'sı, 4-10 ng/ml değişen erkeklerde prostat biopsisi yapılmalı mı? diye tartışmalar sürüp giderken, radikal prostatektomi yapılmış PSA'sı 4-10 ng/ml arasında değişen hastalarımızın % 23.5'inde cerrahi sınır pozitif bulunmuştur. % 3.3 hastada lenf nodül tutulumu olacağı görülmüştür. Bunun için PSA, prognozu etkileyen diğer değişkenler (Gleason skor, klinik evre, perinöral invazyon v.b.) ile birlikte değerlendirilmeli ve uygun tedavi yöntemi seçilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Lerner SE, Seay TM, Blute ML et al: Prostate specific antigen detected cancer (clinical stage T1c): An interim analysis. J. Urol, 155: 821, 1996.
- 2- Humprey PA, Keetch DW, Smith DS et al: Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate

- specific antigen based screening. J. Urol, 155; 816, 1996.
- 3- Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. J. Urol, 142: 1011, 1994.
- 4- Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW et al: Prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer The United States Experience. Urol Clin North Am, 24: 299, 1997.
- 5- Benson MC, Whang, IS, Olsson CA: PSAD to enhance the predictive value of intermediate levels of serum PSA. J. Urol, 147: 817, 1992.
- 6- Oesterling JE: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J. Urol, 145: 907, 1991.
- 7- Glenski WJ, Malek RS, Myrtle JF et al: Sustained, substantially increased concentration of prostate specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: An unusual clinical scenario. Mayo Clin Proc 67: 249, 1992.
- 8- Robles JM, Morell JR, Redorta et al: Clinical behavior of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study. Eur Urol 14: 360, 1988.
- 9- Tchertgen MBN and Oesterling JE: The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate specific antigen concentration. Urol Clin North Am, 24: 283, 1997.
- 10- Stamey TA: Progress in standardization of immunoassays for prostate specific antigen. Urol Clin North Am 24: 269, 1997.
- 11- Babaian RJ, Camps JL: The role of prostate specific antigen as a part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. Cancer, 68: 2060, 1991.
- 12- Gleason DF: Classification of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Rep, 50: 125, 1966.
- 13- Esteve J, Kricke A, Ferlay J et al: Facts and figures of cancer in the European community. Lyon, France: International agency for research on cancer, p.1, 1993.
- 14- Epstein JI, Walsh P and Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). J Urol, 152: 1721, 1994.
- 15- Puppo P and Perachino M: Clinical stage, prostate specific antigen and Gleason grade to predict extracapsular disease or nodal metastasis in men with newly diagnosed, previously untreated prostate cancer. Eur Urol, 32: 273, 1997.

- 16- Kleer E, Oesterling JEO: PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 20: 695, 1993.
- 17- Wang MC, Papsidero LD, Chu TM: Prostate specific antigen, p 30, g-seminoprotein and E1. *Prostate*, 24: 107, 1994.
- 18- Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M et al: Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*, 2: 89, 1981.
- 19- Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients *J Urol*, 141: 1076, 1989.
- 20- Guthan D, Wilson TM, Blute ML et al: Biopsy-proved cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate specific antigen level. Prevalence and pathologic characteristics. *Urology*, 42: 150, 1993.
- 21- Partin AW, Carter HB, Chan DW et al: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer. Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hiperplasia. *J Urol*, 143: 747, 1990.
- 22- Blackwell K1, Bostwick DG, Myers RP et al: Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density. *J. Urol*, 151: 1565, 1994.
- 23- Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP et al: Clinical stage Bo or T1c prostate cancer. Nonpalpable disease identified by elevated serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 41: 3, 1993.
- 24- Partin AW, Yoo J, Carter B et al: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J. Urol*, 150: 110, 1993.
- 25- Partin AW, Lee BR, Carmichael M et al: Radical prostatectomy for high grade disease. A reevaluation 1994, *J Urol*, 151: 1583, 1994.
- 26- Catalona JC, Smith DS, Ratliff TL et al: Detection of organ - confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. *Jama*, 270: 948, 1993.