

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNDE AÇIK PROSTATEKTOMİ SONRASI SERUM PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN SEVİYESİ:YENİ REFERANS ARALIĞININ BELİRLENMESİ

SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVEL AFTER OPEN PROSTATECTOMY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA:DETERMINING A NEW REFERENCES RANGE

DİNÇEL, Ç.* , ÜNSAL, A. , ÖZDİLER, E.** , ÇEK, M.* , BAYRAKTAR, Z.* , SEVİN, G.***

ÖZET

Benign prostat hiperplazisi(BPH) olan hastalarda açık prostatektominin serum prostat spesifik antijen(PSA) seviyesine üzerine olan etkisini araştırdık ve bu grup hastalarda yeni PSA seviyesi için referans aralığı belirlemeye çalıştık.

1994 ile 1998 yılları arasında benign prostat hipertrofisi nedeniyle açık prostatektomi yapılan 195 hasta çalışma kapsamına alındı. Serum PSA seviyesi operasyondan önceki bir ay içinde ve operasyondan sonraki 3 ve 6ncı ay içinde toplam iki kez, chemiluminescent enzyme immunoassay (Diagnostic Product Corp., Los Angeles, California) sistemi ile bakıldı. Son PSA kontrolünden sonra hastalara prostatektomilerinin komplet olup olmadığını göstermek amacıyla transabdominal veya transrektal ultrasonografi uygulandı.

Serum PSA seviyesi bir hasta dışındaki bütün hastalarda operasyon sonrası azaldı. Preoperatif ortalama 4.22 ng/ml olan PSA seviyesi postoperatif 3-6ncı aylarda ortalama 0.71ng/ml'ye düştü ($p<0.001$). Serum PSA sıdaki düşüş alınan adenom miktarıyla doğru orantılı idi($r=0.79$, $p<0.0001$). Ortalama olarak alınan her gram adenom için serum PSA'sı 0.06 ng/ml azaldı. Bu grup hastalarda yeni referans aralığı 0-1.24 ng/ml (üst sınır 95inci persantile göre tanımlandı).

Elde ettimiz veriler transisyonel zonun serum PSA seviyesinin belirlenmesinde dominant rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. BPH'lı hastalarda açık prostatektomi sonrası serum PSA seviyesi normal popülasyona oranla daha düşük olup klinisyenlerin bu durumu göz önünde bulundurmaları gerektiği kanaatindeyiz.

ABSTRACT

We studied the effects of open prostatectomy on serum level of prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and we tried to determine a new reference range for this group of patients.

One hundred-ninety-five consecutive patients who underwent open prostatectomy for BPH between 1994 and 1997 were included in this study. Serum PSA levels were determined within a month before and 3 to 6 months after the operations, totally two times, using the immulite chemilumi-nescent enzyme immunoassay system (Diagnostic Product Corp., Los Angeles, California). After the last PSA determination, all patients were subjected to transrectal or transabdominal ultrasound imaging for determining whether prostatectomy was complete.

ANAHTAR KELİMELER: Benign prostat hiperplazisi, açık prostatektomi, prostat spesifik antijen

KEY WORDS: Benign prostatic hyperplasia , open prostatectomy, prostate specific antigen.

Dergiye geliş tarihi: 08.03.1999

Yayına kabul tarihi: 29.06.1999

* Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği/İSTANBUL

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina hastanesi Üroloji Kliniği/ANKARA

Serum PSA levels decreased after prostatectomy in all patients except one. Mean PSA decreased from 4.22 ng./ml. preoperatively to 0.71 ng./ml. 3 to 6 months postoperatively ($p<0.001$). Absolute change in serum PSA was directly proportional to the amount of tissue removed ($r=0.798$, $p<0.0001$). On average for every gram of prostate tissue removed, serum PSA decreased 0.06 ng./ml. New reference range of this group of patients was estimated as 0 to 1.24 ng/ml (Upper limit defined by 95th percentile).

The obtained data support the concept of transition zone primacy in determining serum PSA level. We think that due to resetting downward of serum PSA to a new level, the clinician should keep this condition in mind in patients who underwent open prostatectomy.

GİRİŞ

Prostat epitel hücrelerinden salınan prostat spesifik antijen günümüzde prostat kanserinin tanı ve tedavisinde kullanılan en önemli markırdır¹. PSA'nın oluşumunda rol alan prostatın epitelyal hücrelerinin kütleleri, prostatektomi gibi cerrahi operasyonlarla azaltıldığında serum PSA seviyesinde düşme beklenir hatta bu durum radikal prostatektomi daha belirgin olup serum PSA seviyesinin sıfır veya sıfıra yakın olması beklenir^{2,3}. Benign prostat hiperplazisi (BPH) olgularında dünyada yaygın olarak kullanılan transüretral prostatektomi sonrasında da serum PSA seviyesinde azalma olduğu bilinmektedir^{4,5}. Transüretral prostatektomi ülkemizde de yaygın olarak kullanılmakla birlikte, özellikle büyük prostat hiperplazilerinde açık prostatektomi daha yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak maalesef açık prostatektomi sonrası serum PSA seviyesi konusunda yeterince çalışma yoktur.

Bu çalışmada BPH'i olan hastaların açık prostatektomi sonrası yeni serum PSA aralığını belirlemeye ve çıkarılan doku ile serum PSA seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 1994 ile Ocak 1998 tarihleri arasında BPH nedeniyle transvezikal açık prostatektomi geçiren, yaş ortalaması 62.8 yıl olan, toplam 195 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tümü operasyon öncesi malignite şüphesi olmayan ve operasyon sonrası alınan dokusu benign olan hastalardı. Hastalar operasyondan önceki 1 ay içinde ve operasyondan sonraki 3-6ncı aylar arasındaki süre içinde serum PSA'ları ölçüldü. Kan örnekleri poliklinik şartlarında ve prostatik herhangi bir manipülasyon yapılmadan

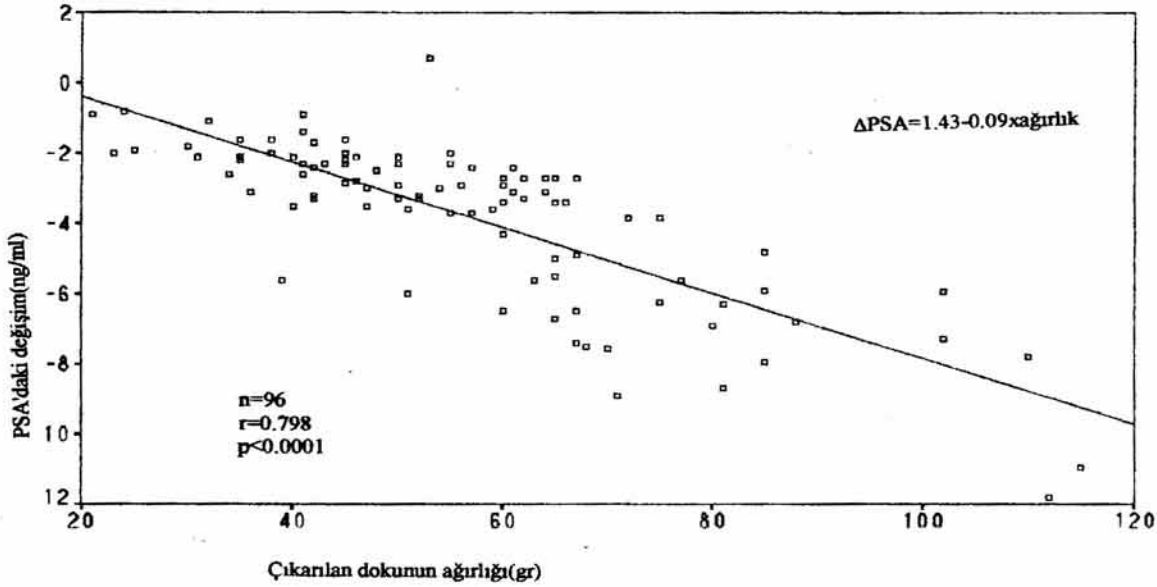
önce alındı. Serum PSA seviyeleri Immulite chemiluminescent enzyme immunoassay sistemi ile tespit edildi (Diagnostic Product Corp., Los Angeles, California).

Açık prostatektomi hastaların tümünde transvezikal olarak yapıldı⁶. Enükle edilen prostat dokuları tartılabilen 96 hastanın, çıkarılan prostat dokularının ağırlığı 21 ila 115 gram (ortalama 56.5 ± 19.4 gr) arasında değişmekte idi. Son PSA kontrolünden sonra yapılan prostatektominin etkinliğini göstermek amacıyla hastalara transabdominal veya transrektal ultrasonografi yapıldı.

Gruplar arasındaki farkları Student't testi ile, PSA değişimi ile rezeke edilen dokular arasındaki ilişkiyi Pearson korelasyon koeffisiyenti ile, postoperatif PSA aralık tahminini ise Qui-square testi ile tespit ettik.

SONUÇLAR

Bir hasta hariç bütün hastaların açık prostatektomi sonrası serum PSA'sında azalma kaydedildi. Preoperatif ortalama 4.22 ± 2.33 ng/ml (0.40 ila 17.40 arası) olan serum PSA değeri postoperatif dönemde ortalama 0.71 ± 0.48 ng/ml (0.04 ila 2.80 ng/ml arası) 'ye düştüğü gözlemlendi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Doksan altı olguda serum PSA'sının preoperatif ve postoperatif değerleri arasındaki fark ile açık prostatektomi ile alınan doku miktarı incelendiğinde; operasyon sonrası PSA değerindeki düşüşün direkt olarak alınan prostat dokusunun ağırlığıyla korele olduğu saptandı ($r=0.798$, $p<0.0001$). Yani alınan doku miktarı arttıkça serum PSA seviyesinin daha çok düştüğü saptadı (Şekil 1).



Şekil 1. PSA'daki değişim ile açık prostatektomi ile çıkarılan adenomun ağırlığı arasındaki ilişkiyi gösteren diyagram.

Açık prostatektomi ile alınan prostat adenomunun gramı başına serum PSA'sında ortalama 0.06 ± 0.2 ng/ml (güvenirlik aralığı %95 0.0597 ile 0.0696 arası) düşüş meydana geldiği saptandı. Regresyon analizinde PSA'daki değişim, " $\Delta\text{PSA} = 1.43 - 0.09 \times \text{ağırlık}$ " olarak hesaplandı. Keza postoperatif tespit edilen PSA seviyesinin çıkarılan doku ile ilişkili olduğu saptandı ($r=0.44$, $p<0.01$). Postoperatif serum PSA'sı için yeni referans aralığı 0 ile 1.24 ng/ml olarak saptandı (üst limit %95'lik güven aralığına göre hesaplandı).

TARTIŞMA

PSA, son zamanlarda farklı yayınlar çıkmakla birlikte, sadece prostatın glandüler epitelyumundan salgılandığı kabul edilmektedir⁴. BPH'nde transisyonel zonda epitelyal dokunun stromal dokuya oranı artmaktadır⁵. Ultrasonografik olarak ölçülen transisyonel zonun hacmi ile serum PSA seviyesinin direkt ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır^{5,7}. Transisyonel zondan köken alan prostat kansinomlarında da masif PSA yükselişi olduğu bildirilmiştir. Transisyonel zonun hacmini azaltan finasterid tedavisi veya cerrahi girişimler serum PSA'sında

önemli düşmelere yol açmaktadır. Bütün bu veriler serum PSA'nın oluşumunda transisyonel zonun dominansını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler de bu dominansı desteklemektedir.

Aslında hastaların çoğunda prostatektomi sonrası serum PSA'sında geçici yükselmeler kaydedilir. Oesterling ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların transüretal rezeksiyon sonrası bu yükselmeyi gösterdiği ve ancak ortalama 18. günün sonunda (12 ile 30 gün) stabilleştiğini saptamışlardır⁸. Bu veriler ışığında bizde, bu geçici yükselmelerin sonuçlarımızı etkilememesi açısından kan örneklerimizi operasyondan en az 3 ay sonra aldık. Stamey ve arkadaşları rezeke edilen her 1 gram prostat adenomu için PSA'da 0.31 ng/ml (Pros-Check assay) azalma olduğunu bildirmişlerdir⁴. Keza Lloyd ve arkadaşları Tandem-R kullanarak yaptıkları benzer çalışmada bu düşüşün 0.1 ng/ml/gr olduğunu bildirmişlerdir⁵. Bizim çalışmadaki PSA seviyesindeki azalma, kullandığımız PSA tespit yöntemi farklı olmakla birlikte bu araştırmacılar daha az idi (0.06ng/ml/gr). Bu düşüklüğü açıklayabilecek faktörlerden ilki; Her ne kadar operasyonun

açık veya transüretal yolla yapılmasının bu oranı etkilemediği söylene de araştırmacıların çalışmalarında çok az sayıda açık prostatektomi olgusu vardı. Örneğin Lloyd'un çalışmasında 10, Marks'ın 7 ve Haab'ın çalışmasında 10 açık prostatektomi olgusu vardı^{5,9,10}. İkincisi; Son zamanlarda serum PSA seviyesinin ırklara göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir¹¹. Maalesef ülkemiz için bu yöntemle yapılan bu yönde bir çalışma yoktur. Üçüncü faktör de Immulite assay'ın diğer yöntemlere göre daha yeni bir yöntem oluşu ve 0-4ng/ml aralığı dışındaki değerlerde Tandem-R ile çok iyi korelasyon göstermemesi olarak sıralanabilir¹².

İlaç tedavisinde ve minimal invaziv girişimlerde son yıllarda meydana gelen gelişmelere rağmen BPH'sinin tedavisinde cerrahi yaklaşım hala en yaygın ve en etkili tedavi biçimidir. Bu cerrahi girişimlerin %90'ı transüretal yolla yapıldığı halde, prostat adenomunun 50 gramdan fazla olması BPH'a üretral patolojiler, divertikül gibi durumlar eşlik ettiği durumlarda açık prostatektomi endikasyonu doğmaktadır¹³. 1996 yılı itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde transüretal prostatektomi geçiren ve hayatta olan 3 milyonun üzerinde kişi olduğu tahmin edilmektedir. Marks ve arkadaşları prostatektomi sonrası 5 yıl kadar bir süre takip ettikleri hastalarda serum PSA seviyesinin prostatektomi olmayan hastalara nazaran yeni bir düşük seviyeye çekildiğinin ve bu durumun bu süre zarfında devam ettiğini bildirmişlerdir⁹. Prostatektominin prostat kanserine karşı bir koruma sağlamadığı bilindiğine göre⁸, bu grup hastalarda yeni bir serum PSA aralığının belirlenmesi gereği ortaya çıkmıştır.

Teorik olarak düşünüldüğünde transüretal olarak yapılan rezeksiyonun bütün adenomu çıkarması beklenemez dolayısıyla açık prostatektomi sonrası yapılan serum PSA seviyesi adenom dışında oluşan seviyeyi belirlemek açısından daha sağlıklı olacaktır. Ancak maalesef PSA'nın rutine girmesi gelişmiş ülkelerde transüretal rezeksiyonun rutine girmesinden sonra veya eş zamanlı olduğundan açık prostatektomi sonrası geniş seriler içeren bu tür çalışmalar yapılamamıştır. Çalışmamızda bu alanda yapılmış olup tespit ettiğimiz yeni aralık 0-1.24 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu seviyelerin üzerindeki artışlar

karsinom gelişimini veya adenom gibi diğer benign durumların gelişimini düşündürülebilir.

SONUÇ

Çalışmamızda PSA'daki düşüş çıkarılan adenom dokusu ile doğru orantılı olmakla birlikte, alınan dokunun gramı başına PSA seviyesindeki ortalama azalma, ırk faktörü, operasyon tipinin farklılığı ve çalışılan immunoassayın farklı olması sebebiyle diğer çalışmalarda tespit edilenden daha az idi. Elde ettiğimiz veriler transisyonel zonun serum PSA seviyesinin belirlenmesinde dominant rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. BPH'lı hastalarda açık prostatektomi sonrası serum PSA seviyesi normal popülasyona oranla daha düşük olduğu, dolayısıyla klinisyenlerin bu durumu göz önünde bulundurmaları gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Oesterling F.: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most usefull tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 145:907-11, 1991
- 2- Stamey T. A., McNeal J. N., Johnstone L. M., et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*, 141:1076-81, 1989
- 3- Carter H.B., Partin A.W., Oesterling J.F., Weber J. P., Epstein J.I., Chan D. W., Rock R.C., Walsh P.C.: The use of prostate specific antigen in the management of patients with prostate cancer: the Johns Hopkins experience. In: Catalona W.J., Coffey d.s. and Karr J.P (eds): *Clinical Aspects of Prostate Cancer* 247-251, 1989.
- 4- Stanley T. A., Yang N., Hay A.R, et al: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl. J Med*, 317: 909-912, 1987
- 5- Lloyd S. N., Collins O.N., McNeal G.B., et al: Predicted and actual change in serum PSA following prostatectomy for BPH. *Urology*, 43: 472-76, 1994.
- 6- Stuzman R. E. and Walsh P.C.: Suprapubic and retropubic prostatectomy..In: Walsh P.C., Retik A.H., Stamey T.A. and Vaughan E.D(eds): *Campbell's Urology* vol. 3, 2851-2864, 1992
- 7- Lepor H., Wang B. and Shapiro E.: Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate specific antigen levels, *Urology*, 44:199-204, 1994

- 8- Oesterling J. E., Rice D.C., Glenski W. S., et al: The effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of the prostate on the serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 42:276-80, 1993
- 9- Marks L. S., Dorey F.J, Rhodes T., et al: Serum prostate specific antigen levels after transurethral resection of prostate: a longitudinal characterization in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 156:1035-59, 1996
- 10- Haab F., Meulemans A, Boccon-Gibod L., et al: Clearance of serum PSA after open surgery for benign prostatic hypertrophy, radical cystectomy, and radical prostatectomy. *Prostate*, 26:334-37, 1995
- 11- Oesterling J.E, Kumamoto Y, Tsukamoto T et al: Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Brit J Uro.*, 75: 347-52, 1995
- 12- Bluestein B., Zhou A and Tewari P.: Multisite clinical evaluation of an automated chemiluminescent immuno assay for prostate specific antigen (ACS PSA). *J Tumor Marker Oncol*, 7:41-47, 1992