

MEME, UTERUS VE OVER KANSERLİ HASTALARIN PSA VE SERBEST DEĞERLERİ

PSA AND FREE PSA LEVELS OF PATIENTS WITH BREAST, UTERUS AND OVER CANCER

HACİBEKİROĞLU M., BALCI H., EFE S., KAPLANOĞLU S.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Prostat epitel hücrelerine çok spesifik olarak bilinen ve halen de prostat kanseri teşhis, takip ve taramasında yaygın olarak kullanılan prostat spesifik antijen (PSA)'nin artık birçok sağlıklı veya hasta dokuda, vücut sıvılarında bulunmuş bilinmektedir. Erkeklerde en çok prostatta üretilen PSA, kadında ise en çok meme dokusunda üretilmektedir.

Bu çalışma; meme, uterus ve over kanserli kadınlarda PSA'nın klinikte teşhis ve tedaviye yardımcı olarak kullanılmaya uygun olup olmadığını araştırmak amacı ile planlanmıştır.

208 kadın hasta ile 32 sağlıklı kadının kan örnekleri PSA, Serbest PSA, CA 125, CA 15-3 testleri için DPC Immulite analizörde kemilüminesans yöntemine göre incelenmiş ve sonuçlar Duncan formülü ile istatistik olarak değerlendirilmiştir.

Örneklerde, PSA ve Serbest PSA ölçülebilmüş olmakla beraber, selim olguları malingden ayırmada, bilinen markerlar kadar takip ve teşhiste kullanıma uygun bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: PSA, Serbest PSA, meme, uterus, over kanseri

ABSTRACT

Although it is known that PSA is highly specific to prostate epithelial cell and is still used in diagnosis, monetarization and screening of prostate cancer, it is also found in many normal or sick tissues, body fluids. However, PSA is mostly produced in prostate at men where as in breast tissue at woman. This study was planned with the aim of to search whether PSA was available to help diagnosis and treatment in women with breast, uterus and over cancer. Specimens of both 208 patients and 32 healthy women are studied in DPC Immulite analyzer according to chemiluminescence method and the results were statistically evaluated by Duncan formula. Although PSA and free PSA were measured in specimens it was not found available to use them in diagnosis of malign from benign cases as much as other known markers.

Key Words: PSA, Free PSA, breast, uterus, over cancer

GİRİŞ

PSA ilk defa Japonya'da seminal plazmada keşfedilmiştir. Ağırlığının %93'ü aminoasit olan tek zincirli glikoproteindir. Dolaşımında ACT-PSA (alfa1-antikimotripsin ile kompleks hal), Serbest PSA, AMG-PSA (alfa2-makroglobulin ile kompleks bilinen yöntemlerle ölçülebilir^{3,5,11,23}.

PSA karaciğerde metabolize olur, böbrekler ve akciğerler eliminasyonda rol oynamaz¹.

Yakın zamana kadar prostat epitel hücrelerine çok spesifik bir marker olarak bilinen PSA'nın, günümüzde sağlıklı veya hasta birçok organ tarafından da üretildiği bilinmektedir. Laktasyon döneminde anne sütünde bulunduğu, menstrüel siklus boyunca diferansiyel olarak üretildiği gibi, yumurtalık, böbrek, paratroid kanselerinde, serumda varlığı tespit edilmiştir^{1,2,6,7,8,11,14,16,18,19,28}.

Erkeklerde PSA üreten başlıca organ prostat bezi iken, kadında meme dokusu olup, bu iki organ androjen, östrojen, progesteron reseptörlerine sahip oluşları ile birlikte birbirlerine benzerler³³.

PSA halen prostat bezi kanseri için teşhis, takip ve tarama testi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır^{24,25}.

Özellikle Serbest PSA/PSA değerleri, prostat bezi hipertrofisi ile aynı organ kanserini ayırmada çok önemlidir.

Literatür taramalarında, PSA değerlerinin kadın hastalarda da kullanılıp kullanılamayacağını araştıran çok sayıda çalışmaya rastlanır^{4,15,17,22,26,27,29,32,33,34,35}.

Denek olarak kadınların bulunduğu bu çalışmadaki amaç, aşağıdaki dört başlık altında toplanabilir.

1- Meme hastalıklarının selim ve habis olanlarını ayırmada PSA kullanılabilir mi?

2- Meme hastalıklarının takibinde kullanılabilir mi?

3- Over ve uterus kanserli hastaların serumlarında PSA değeri ölçülebilir mi? Ölçülebilirse klinik kullanımı olabilir mi?

4- Meme hastalıklarının bilinen markeri CA 15-3 ile, over kanserinde kullanılan CA 125'in aynı kişilerde elde edilen PSA değeri ile korelasyon var mı?

GEREÇ ve YÖNTEM

Denekler: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı'na başvuran kadın hastalar arasından anket cevaplarına göre ve kanser hastası oldukları patolojik olarak doğrulananlardan seçildi. Çalışmada, 208 hasta ile 32 sağlıklı ve gönüllü kadından alınan kan örnekleri kullanıldı.

- Amaç 1 için, fibrokistik hastalığı olan 9 denek ile 151 meme kanserli denegin kan örneklerinde PSA ve Serbest PSA ölçüldü.

- Amaç 2 için, mastektomi geçirmiş 102 denek ile geçirmemiş 49 denegin kan örneklerinde PSA ve Serbest PSA ölçüldü.

- Amaç 3 için, 26 uterus, 2 over kanserli denegin kan örneklerinde PSA ve Serbest PSA ölçüldü.

- Amaç 4 için, 151 mem kanserli, 22 over kanserli denegin kan örneğinde CA 15-3 ve CA 125 ölçüldü.

PSA ve Serbest PSA ile CA 15-3 ve CA 125 testleri için deneklerin kan örnekleri alınır

alınmaz santrifüjlendi ve çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Çalışma günü eritilen örnekler oda ısısına getirilip, DPC Immulite analizöründe hazır kitler kullanılarak, kemilüminesans yöntemi ile test edildi. Daha sonra sonuçlar, kıyaslama ve korelasyon hesapları için, Duncan istatistik formülü ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen örneklerin sonuçları aşağıdaki tabloda görüldüğü gibidir.

Bu grupların PSA değerleri, Duncan formülü ile karşılaştırıldığında, tüm gruplar arası P değerleri > 0.05 bulundu. Deneklerimizin meme kanserli olanlarının 60'ında, over kanserlilerin 7'inde, uterus kanserlilerin 11'inde, diğer organlara metastaz vardı. Metastazı olanların, olmayanlarla kıyaslanması da anlamlı sonuç vermedi.

TARTIŞMA

Normal, selim veya habis hastalıklı dokularda, ekstraktlarda, vücut sıvılarında mevcut olan PSA'nın fizyolojik rolü ve önemi, hala çok iyi bilinmemektedir. PSA incelendiği bütün doku ve sıvılarda, predominant olarak, monomer veya proteina inhibitörleri kompleksi şeklinde ve çok düşük konsantrasyonlarda bulunmuştur^{6,9,12,14,16,19,29,30,31}.

Diamandis ve arkadaşlarının (1995) yayınlarında da belirttikleri gibi, PSA'nın meme, kolon, over, paratiroid, böbrek, akciğer ve karaciğer tümörlerinde, uyarılmış normal meme dokusunda, amnio sıvısında anne sütünde, normal endometri-umda mevcudiyeti ile ilgili veriler, bu parametrenin sadece prostata spesifik bir marker olarak ifade edilemeyeceğini ortaya koymaktadır.

	3. jenerasyon PSA (ng/ml)	Free PSA (ng/ml)
Kontrol Grubu	0,0054±0,0029	Tamamında < 0,05
Fibrokistik Has. Grup	0,0089±0,0072	Tamamında < 0,05
Uterus Kanserli Grup	0,0137±0,0228	Tamamında < 0,05
Mastektomi Geçirmemiş Meme Kanserli Grup	0,0189±0,0306	Tamamında < 0,05
Mastektomili Meme Kanserli Grup	0,0422±0,2964	Bir denekte 0,07 ng/ml bulundu. Diğerleri < 0.05 idi. (Total PSA: 0,320 ng/ml)
Over Kanserli Grup	0,1578±0,6669	Bir denekte 1,0 ng/ml bulundu. (Total PSA: 3,14 ng/ml) Diğerleri < 0.05 idi.

Steroid hormon stimülasyonu ile steroid hormon reseptörü içeren hücrelerde üretilen PSA'nın biyolojik rolü ve önemini araştırma çalışmaları devam etmektedir.^{2,4,5,21,33} Kadın serum örneklerinde ölçülebilen PSA değerleri çok düşük olup, literatür verilerinde, deneklerin yaklaşık %98'inde 0,04-0,05 ng/ml'nin altında bulunduğu görülmektedir.^{13,20}

Bizim kontrol grubu verilerimizdeki bu doğrultudur. Keza, kontrol grubu verilerimizde Serbest PSA değeri de literatürle uyumludur.¹⁰

Meme kanserli deneklerimizin mastektomi geçiren ve geçirmeyenlerinin PSA değerleri, kontrol grubu ve fibrokistik hastalıklı gruptan yaklaşık 2,5-3,5 kat fazla olsa bile, istatistik anlamlılık bulunmamıştır. Black MH ve arkadaşlarının (2000) çalışmasında da habis hastalıklı denek örnekleri, sağlıklı kadın örneğinden 5 kat fazla bulunmuş ama araştırmacılar klinik olarak kullanılabilmesi için daha ileri araştırma gerektiğini rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, cerrahi müdahale sonrası serum PSA değerinde düşme izlemişlerdir.

Bizim çalışma grubumuzdaki aynı hastaların cerrahi müdahale öncesi ve sonrası değerler alınamamıştır. Fakat mastektomi geçiren ile geçirmeyen 2 ayrı grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Romppanan J ve arkadaşlarının (1999) meme kanserli hastalarda habaset ve selim olguları ayırmak için yaptıkları çalışma sonuçları da bizim bulgularımıza paraleldir.

Kucera E ve arkadaşlarının (1997) over kanserli hastalarda ölçtükleri PSA değerinin klinik kullanıma yeterli olmadığını bildiren raporları, bizim sonuçlarımızı doğrulamaktadır.

Çalışmamızda gerek over, gerekse uterus kanserli denek PSA sonuçları, kontrol grubu ve meme kanserli denek PSA sonuçlarından anlamlı farklı değildi.

Meme kanserli olguların CA 15-3 değerleri (ort ve SD: 36, 31±55,14) PSA ile, over kanserli olguların CA 125 değerleri (ort ve SD: 95, 12±251,96) PSA ile kıyaslandığında, aralarında korelasyon bulunmadı. Heyl W ve arkadaşlarının (1999) sonuçları da bu doğrultuda idi.

Gerek bizim çalışmamızın sonuçları, gerekse diğer araştırmacıların rapor ettikleri kararlar, halen kadın hastalarda PSA'nın klinik kullanıma yeterli olmadığını göstermektedir. Daha ileri çalışmalar, yeni bir PSA tayin metodunun geliştirilmesi¹⁵ veya mevcut yöntemlerin hassasiyet ve spesifitesinin artırılması yönünde olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Agha AH, Schechter E, Roy JB, Culkin DJ:** Prostate specific antigen is metabolized in the liver. *J Urol.* 155(4):1332-5, 1996
- 2- **Bilgrami S Singh NT, Shafi N, Ciesielski T:** Raised prostate-specific antigen in adenocarcinoma of lung. *Lancet* 344: 1371-2, 1994
- 3- **Bilhartz DL, Tindall DJ, Oesterling JE:** Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase biomolecular and physiologic characteristics. *Urology* 38: 95-102, 1991
- 4- **Black MH, Giai M, Ponzone R, Sismondi P, Yu H, Diamandis EP:** Serum total and free prostate specific antigen for breast cancer diagnosis in women. *Clin Cancer Res.* 6(2): 467-73, 2000
- 5- **Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJ:** Detection of prostate specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat* 32(3): 301-10, 1994
- 6- **Diamandis EP:** New diagnostic applications and physiological functions of prostate specific antigen. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 221: 105-12, 1995
- 7- **Diamandis Ep Yu H, Lopez Otin C:** Prostate specific antigen a new constituent of breast cystic fluid. *Breast Cancer Res Treat* 38(3): 259-64, 1996
- 8- **Diamandis EP:** New diagnostic applications of PSA. *Book of International Conference of PSA and Prostatic Disease* pp.28, 1996
- 9- **Diamandis EP:** New diagnostic applications of prostate specific antigen. *British Journal of Urology* 79 (Supp 1): 87-91, 1997
- 10- **Djavan B Keffer JH, Molberg K, Roehrborn CG:** False-positive serum prostate specific antigen values in a patient with non hodgkin lymphoma of the kidney. *Urology* 45(5):875-8, 1995
- 11- **Dodson MK, Cliby WA, Keeney GL, Peterson MF, Podratz KC:** Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate specific antigen. *Gynecol Oncol* 55(2): 304-7, 1994
- 12- **Dodson MK, Cliby WA, Pettavel PP, Keeney GL, Podratz KC:** Female urethral adenocarcinoma: Evidence for more than one tissue of origin. *Gynecol Oncol* 59(3): 352-7, 1995
- 13- **Filella X, Molina R, Alcover J Menendez U, Ginenez N, Jo J, Carretero P, Ballesta AM:**

- Prostate specific antigen detection by ultrasensitive assay in samples from women. *Prostate* 29(5): 311, 1996
- 14- **Giai M, Yu H, Roagna R, Ponzzone R, Katsaros D, Levesque MA, Diamandis EP:** Prostate specific antigen in serum of women with breast cancer. *Br J Cancer* 75 (3): 728-31, 1995.
- 15- **Heyl W, Wolff JM, Biestorfeld S, Schroder W, Zitzelsberger D, Jakse G, Rath W:** Immunohistochemical analysis of prostate specific antigen does not correlate to other prognostic factors in breast cancer. *Anti cancer Res* 19 (4A): 2563-65, 1999.
- 16- **James GK, Pudak M, Berean KW, Diamandis EP, Archibald BL:** Salivary duct carcinoma secreting prostate specific antigen. *Am J Clin Pathol* 106 (2): 242-7, 1996.
- 17- **Kucera E, Kainz C, Tempfer C, Zeillinger R, Koelbl H, Sliutz G:** Prostate specific antigen (PSA) in breast and ovarian cancer. *Anti cancer Res* 17 (GD): 4735-7, 1997
- 18- **Kuritzky L:** PSA: To screen or not to screen. *Hosp Pract off Ed.* 31 (6): 145-6, 1996.
- 19- **Levesque M, Hu H, D'Costa M, Diamandis EP:** Prostate specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 9(2):123-8, 1995.
- 20- **Malm J, Lilja H:** Biochemistry of prostate specific antigen. *PSA. Scand J Clin Lab Invest Suppl* 221: 15-22, 1995
- 21- **Melegos DN, Diamandis EP:** Diagnostic value of molecular forms of prostate specific antigen for female breast cancer. *Clin Chem* 42(6): 238, 1996.
- 22- **Romppanen J, Keskikuru R, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Savolainen K, Vusituga M, Manonen I:** Measurement of prostate specific antigen in detection of benign or malignant breast disease in women. *Br J Cancer* 79(9-10):1583-7, 1999.
- 23- **Semjonow A, Oberpenning F, Surdel W, Weiming C, Brandt B, Brandau W, Hertle L:** Prostate specific antigen and radical prostatectomy: Variation after manipulation of the prostate and consecutive elimination half life of free and total PSA. Presented by Dr. Semjonow, 1996 Annual Meeting of the American Urological Association.
- 24- **Stenman H:** Clinical utility of PSA in diagnosis and staging an overview. *Book of International Conference of PSA Prostatic Disease* 23, 1996.
- 25- **Witherspoon LR:** Early detection of cancer relapse after prostatectomy using very sensitive PSA measurements. *Book of International Conference of PSA Prostatic Disease* 27, 1996.
- 26- **Yu H, Diamandis EP, Levesque M, Sismondi P, Zola P, Katsaros D:** Ectopic production of prostate specific antigen by a breast tumor metastatic to the ovary. *J Clin Lab Anal* 8(4): 251-3, 1994.
- 27- **Yu H, Diamandis EP:** Prostate specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 41(1): 54-8, 1995.
- 28- **Yu H, Diamandis EP:** Prostate specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem* 41(2): 204-10, 1995
- 29- **Yu H, Diamandis EP, Monne M, Croce CM:** Oral contraceptive-induced expression of prostate specific antigen in the female breast. *J Biol Chem* 270(2): 6615-18, 1995.
- 30- **Yu H, Diamandis EP:** Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 153(3Ptz): 1004-8, 1995
- 31- **Yu H, Diamandis EP, Levesque M, Asa SL, Monne M, Croce CM:** Expression of the prostate specific antigen gene by a primary ovarian carcinoma. *Cancer Res* 55(8): 1603-6, 1995.
- 32- **Yu H, Levesque MA, Clark GM, Diamandis EP:** Prognostic value of prostate specific antigen for women with breast cancer; a large United States cohort stud. *Clin Cancer Res.* 4(6): 1489-97, 1998
- 33- **Yu H, Berkel H:** Prostate specific antigen (PSA) in women. *J la state Med Soc* 151(4):209-13, 1999
- 34- **Zarghami N, Grass L, Diamandis EP:** Regulation of the prostate specific antigen gene in breast cancer cell lines by steroid hormones. *Clin Chem* 42(6): 236, 1996.
- 35- **Zarghami N, Grass L, Sauter ER, Diamandis EP:** Prostate specific antigen in serum during the menstrual cycle. *Clin Chem* 43(10): 1862-7, 1997