

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) KEMİK METASTAZLARININ BELİRLEYİCİSİ MİDİR?

IS PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN THE PATIENTS WITH PRIMARY PROSTATE CANCER DIAGNOSED WITH BONE SCINTIGRAPHY?

TEKDOĞAN Ü.Y.*, ORTAPAMUK H.**, OĞUZ E.*, BAŞAR M.M.***, NALDÖKEN S.**, ATAN A.*

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Üroloji Kliniği, ANKARA

** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, ANKARA

*** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE

ÖZET

Prostat kanseri (PCa) olan hastalarda parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA düzeyleri ve kemik sintigrafisi en sık kullanılan evreleme yöntemleridir. Bu çalışmada, PCa tanısı almış hastalarda prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri ile kemik sintigrafisi arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Prostat kanseri tanısı konmuş 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar kemik sintigrafi sonuçlarına göre sintigrafi pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrıldı. Hasta yaşı ve serum PSA düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark Student-t testi ile değerlendirildi.

Altmış bir hastada (%61,6) sintigrafik olarak kemik tutulumu saptanırken, 38 hastada (%38,4) sintigrafik olarak kemik tutulumu yoktu. Kemik tutulumu saptanan hastalarda PSA düzeyi 93.12 ± 9.66 ng/ml iken kemik tutulumu olmayanlarda PSA düzeyi 31.95 ± 4.10 ng/ml olarak bulundu. Her iki grup arasında da PSA düzeyleri açısından anlamlı fark vardı ($p=0.0000$, $p<0,05$).

PSA düzeyi 100 ng/ml üzeri olan tüm hastalarda ($n=22$) kemik tutulumu vardı. PSA düzeyi 20 ng/ml altında olan 22 hastanın ise 6'sında (%9.8) kemik tutulumu saptandı.

Sonuç olarak yüksek PSA değerleri kemik tutulumunun iyi bir belirleyicisidir. Ancak PSA düzeyi düşük olan prostat kanserli hastalarda da yaklaşık olarak %10 oranında kemik tutulumu bulunabilmektedir. Bu nedenle PSA düzeyine bakılmaksızın prostat kanseri tanısı konmuş tüm hastaların bazal kemik değerlendirmelerinin yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: PSA, prostat kanseri, kemik sintigrafisi

ABSTRACT

Digital rectal examination (DRE), serum prostate specific antigen (PSA) levels and bone scintigraphy in patients with prostate cancer are the staging tools used the most common. In this study, it has been investigated whether there is any relationship between serum PSA levels and bone scintigraphy in the patients diagnosed with prostate cancer (PCa).

Ninety-nine patients with PCa were included. The patients were divided into 2 groups according to scintigraphy results as positive and negative. The difference between the groups regarding the patients' age and serum PSA levels was evaluated by Student-t test.

No bone involvement in scintigraphy was found in 38 patients while 61 patients had bone involvement. PSA level was 93.12 ± 9.66 ng/ml in patients with bone involvement while it was 31.95 ± 4.10 ng/ml in those without bone involvement. There was a significantly difference between both groups in terms of serum PSA levels.

All of the patients with PSA levels above 100 ng/ml ($n: 22$) had bone involvement. Six of 22 patients with serum PSA levels less than 20 ng/ml (9.8%) had bone involvement.

High PSA levels are a good marker for bone involvement. However, approximately 10% of the patients with low PSA levels ($n: 22$) may be found bone involvement, as well. For that reason, it is appropriate that all patients with PCa should undergo baseline bone evaluation regardless PSA levels.

Key Words: PSA, prostate cancer, bone scintigraphy

GİRİŞ

Prostat kanserli (PCa) hastalarda standart evreleme parmakla rektal muayene (PRM), prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ve kemik sintigrafisinden oluşur. Serum ve prostatik alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri evrelemede kullanılan di-

ğer yöntemlerdir. Teknesyum-99 (Tc-99) ile yapılan kemik sintigrafisinin metastaz saptamadaki sensitivitesi %90'nın üzerindedir¹. Ancak, sintigrafinin spesifik olmayışı en önemli dezavantajdır.

Travma, enfeksiyon ya da daha başka primer tümörler yanlış yorumlamalara neden olabilir². Tc-99 ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinin yüksek sensitiviteye karşın düşük spesifiteye sahip olması ve yüksek maliyeti gibi nedenlerden dolayı daha etkin yeni parametreler araştırılmaktadır^{3,4}. PSA bu nedenle yapılan araştırmalarda en çok üzerinde durulan belirleyicidir^{5,6}.

Bu çalışmamızda, kemik sintigrafisi ile kemik metastazı saptanan ve saptanmayan PCa'lı hastalardaki PSA düzeyleri analiz edilmiş ve sintigrafik olarak metastaz varlığının serum PSA düzeyi ile ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Numune Hastanesi Üroloji Kliniği'nde 1995-99 yılları arasında histopatolojik olarak PCa tanısı almış olan 99 hastanın retrospektif analizini içermektedir. Kemik sintigrafisi yapıldığı anda hormonoterapi gören hastalar, akut retansiyon ve kateterizasyon gibi PSA ölçümünde yanılığlara neden olabilecek durumdaki hastalar ve şüpheli sintigrafik bulgulara sahip olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalarda serum PSA ölçümü, periferik venöz kandan elde edilen serum örneklerinden *Tandem R-assey* yöntemiyle yapıldı ve 0-4 ng/ml arası normal olarak kabul edildi. Hastalar PSA ölçümlerine göre 0-≤10 ng/ml, >10-≤20 ng/ml, >20-≤50 ng/ml, >50-≤100 ng/ml ve >100 ng/ml olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Hastaların tümüne 30 mCi Tc-99 Medroksidifosfonat'ın intravenöz yolla enjeksiyonunu takiben 2,5-3 saat sonra tüm vücut kemik sintigrafileri yapıldı. *Elsint SPX-6 Gama* kamera (Elsint, İsrail) kullanarak, 15 cm/dk hız ile taranarak ön-arka pozisyonlarda görüntüleme yapıldı. Gerekli görüldüğünde ek görüntüler alındı. Sonuçlar 2 ayrı nükleer tıp uzmanı (HO, SN) tarafından PSA değerleri bilinmeksizin değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 99 hasta sintigrafisi sonuçlarına göre sintigrafi negatif (Grup-1) ve sintigrafi pozitif (Grup-2) olarak 2 ana gruba ayrıldı. Gruplar arasında hasta yaş ve serum PSA düzeyleri Student-t testi ile karşılaştırıldı. p<0.05 ise aradaki fark anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Kemik sintigrafisi yapılan 99 hastanın 61'in-

de (%61,4) metastaz saptanırken, 38 hastada (%38,4) metastaz izlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen 99 hastanın yaş ortalaması 72.87±0.81 (52-90) idi. Her iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Grup-1: 71.02±0.56, Grup-2: 73.24±0.39, p=0.8971, p>0.05).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama serum PSA değeri 69.68±6.83 ng/ml (5.50-234 ng/ml) olarak saptandı. Ortalama PSA değerleri grup-1'de 31.95±4.10 ng/ml (5.50-100 ng/ml), grup-2'de 93.12±9.66 (9.70-234) idi. Her iki grup arasında serum PSA değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.000, p<0.05).

Serum PSA değerlerine göre sintigrafi sonuçları tablo-1'de görülmektedir. PSA 10 ng/ml altında sadece 1 hasta pozitif sintigrafi izlenirken, PSA değeri 100 ng/ml üzerinde olan 22 olgunun tümünde pozitif sintigrafi bulguları saptandı. PSA için eşik değer 10 ng/ml alındığında kemik metastazlı hastaların %1,6'sı (1/61) gözden kaçarken, 20 ng/ml alındığında bu oran %9,8 (6/61) olmaktadır.

PSA ng/ml	n	Pozitif kemik sintigrafisi		Negatif kemik sintigrafisi	
		n	%	n	%
0-≤10	11	1	9.09	10	90.9
10-≤20	11	5	45.45	6	54.55
20-≤50	28	16	57.14	12	42.86
50-≤100	27	17	62.96	10	37.04
>100	22	22	100.0	0	0
Toplam	99	61	61,6	38	38,4

Tablo 1. PSA gruplarına göre kemik sintigrafisi sonuçları.

TARTIŞMA

Prostat kanserinin en sık metastaz yaptığı yerlerden biri iskelet sistemidir. PSA ile hastalığın evresi arasında yakın ilişki bulunmasına karşın, klinik olarak hastalığın erken evresinde olduğu düşünülen hastalarda bile kemik metastazları olabilmektedir^{7,8}.

Bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir ki PSA değeri 10 ng/ml altında olanlarda kemik sintigrafisiyle önemli bir kazanç sağlanamamaktadır^{2,9}. Klinik evre, tümörün derecesi ve PSA ile beraber değerlendirildiğinde kemik metastazları-

nın tanımlayıcılığında önemli bir gelişme olmuştur. PSA düzeyleri tedavi ile takip edilen hastalarda gereksiz sintigrafiden kaçınmak için belki kullanılabilir bir belirleyici olmakla beraber kemik metastazı olabilecek hastalarda kesin belirleyici olarak kullanılabileceğimiz optimal PSA düzeyi ile ilgili yeterli klinik veri elimizde yoktur⁹.

Chybowsky ve arkadaşları ilk kez serum PSA konsantrasyonunun kemik sintigrafi bulgularının en iyi tanımlayıcısı olduğunu göstermişlerdir. Kemik metastazı olan hastalarda ortalama PSA düzeyini 158 ng/ml, olmayanlarda ise ortalama 11 ng/ml olarak bulmuşlardır. PSA değerleri <20 ng/ml olan 306 kişilik bir alt grupta sadece 1 hastada kemik metastazı tespit etmişler ve bu düzeyin altında sintigrafinin gereksiz olduğu sonucuna varmışlardır¹⁰. Kemp ve arkadaşları ise yaptıkları benzer bir çalışmada 20 ng/ml'nin altındaki PSA değerlerinde kemik sintigrafisini gereksiz olduğunu belirtmişlerdir¹¹.

Benzer şekilde, 10 ng/ml altında PSA değerleri için kemik sintigrafisi oldukça düşük pozitif prediktif değere sahip olarak bulunmuş ve bu değerlerde gerekli olmadığı belirtilmiştir². Yapılan bir çalışmada PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan vakalarda pozitif kemik sintigrafisi saptama oranı %4.32 ile %8 arasında bulunmuş ve metastaz saptamada PSA'nın sınırlı bir değere sahip olduğu vurgulanmıştır^{1,12}. Ayrıca, Bruwer ve arkadaşları grade-III tümörler ile evre T3-T4 tümörlerde PSA'nın önemsiz olduğunu ve doğru evreleme için kemik sintigrafisinin yapılması gerektiğini önermişlerdir¹². Miller ve arkadaşları da PSA değeri 10 ng/ml olan hastaların %14'ünde kemik metastazı saptamışlardır¹³.

Bizim çalışmamızın sonuçları literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu iken bazıları ile uyumsuzluk göstermektedir. Bunun nedeni seçilen hasta gruplarının farklı özellikler göstermesidir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama PSA değeri 69.68±6.83 ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %60'ında kemik metastazı tespit edilmiştir. Metastatik kanseri olan tüm vakaların %9,8'nin PSA değerleri 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Buna karşın Chybowsky ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların ortalama PSA değeri 14,6 ng/ml olarak ölçülmüş ve yine hastaların %59'nun PSA değerleri 20 ng/ml'nin altında saptanmıştır.

Literatürdeki daha önceki çalışmalara bakıldığında kemik sintigrafisi kararını verecek bir PSA değeri üzerinde fikir birliği yoktur^{1,2,10-14}. Bizim çalışmamızın sonuçları yüksek PSA düzeylerinde (>100ng/ml) kemik metastazlarının saptanmasında PSA değerlerinin oldukça anlamlı olduğu, ancak düşük PSA düzeylerinde (<20 ng/ml) yeterince belirleyici olmadığı yönündedir. PSA değerlerinin etkin kullanımını sağlayabilecek tümör derecesi, evresi, ALP düzeyleri ve klinik semptomları içinde bulunduran geniş serili çalışmalar ne yazık ki elimizde yoktur. Tek başına PSA değerinin klinisyenin kemik sintigrafisinin yapılıp yapılmaması konusunda yeterince yönlendirici olduğu kanısında değildir.

Sonuç olarak kemik sintigrafisi PCa'lı hastaların evrelemesinde bazı dezavantajlarına rağmen halen altın standarttır. PSA düzeyinden bağımsız olarak kemik metastazları görülebileceği unutulmamalıdır. İlerde gelişebilecek olası PSA yükselmelerinde hastaların klinik değerlendirmesi için bazal bir sintigrafisinin olmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz. Daha belirleyici parametreler saptanuncaya kadar PCa tanısı almış tüm hastalarda evrelemede metastaz bulgusu veya şüphesi olsun ya da olmasın kemik sintigrafisinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Wolff JM, Zimny M, Borchers H, et al:** Is prostate specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol.* 33: 376-81,1998.
- 2- **Haukaas S, Roervik J, Halvorsen OJ, et al:** When is bone scintigraphy necessary in the assessment of newly diagnosed, untreated prostate cancer? *Br J Urol.* 79: 770-76, 1997.
- 3- **Pantelides ML, Bowman PS, George NJ:** Levels of PSA that predict skeletal spread in prostate cancer. *Br J Urol* 70: 299-303, 1992.
- 4- **Oesterling JE:** Using prostate-specific antigen to eliminate unnecessary diagnostic tests; significant worldwide economic implications. *Urology.* 46: 26-33, 1995.
- 5- **Larente JA, Valenzuela H, Morote J, et al:** Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 26: 625-32, 1999.
- 6- **Oesterling JE:** Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic

- mic implications. Urol Clin North Am 20: 705-11, 1993.
- 7- **Rudoni M, Antonini G, Favro M, et al:** The clinical of prostate specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. Eur J Nucl Med 22: 207-11, 1995.
 - 8- **Paresti JC:** Neoplasm of the prostate gland. Tanagho EA, Mc Aninch JW (eds) Smith's General Urology. 15th Edition. The Mc Graw Hill, New York, 2000, pp: 399-421.
 - 9- **Lee CT, Oesterling JE:** Using PSA to eliminate to staging radionuclide bone scan. Urol Clin North Am.24: 389-94, 1997.
 - 10- **Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, et al:** Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other parameters. J Urol 145: 313-8, 1991.
 - 11- **Kemp PM, Maguire GA, Bird UJ:** Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? Br J Urol 79: 611-4, 1997.
 - 12- **Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ:** Influence of local tumor stage and grade on reliability of serum prostate specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. Eur Urol. 35: 223-7, 1999.
 - 13- **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: 295-98, 1992.
 - 14- **Wolff JM, Bares R, Jung PK et al:** PSA as a marker of bone metastases in patients with prostate cancer. Urol Int 56: 169-73, 1996.