



## PROSTAT KANSERİ TANISINDA TRANSİZYONEL ZON PSA DENSİTESİNİN ÖNEMİ

Cem Cahit BARIŞIK<sup>1</sup>, Nagehan ÖZDEMİR BARIŞIK<sup>2</sup>, Fatih TARHAN<sup>3</sup>, Yusuf Ziya BENEK<sup>1</sup>, Faik SUNGURLU<sup>1</sup>, Ahmet Cevri YILDIZ<sup>1</sup>

Çalışmamızda transizyonel zon PSA dansitesinin (PSAD-TZ) prostat kanserinin tanısında ve gereksiz prostat biyopsilerinden kaçınmada kullanılabilirliğini araştırdık. Kasım 2002-Mart 2003 tarihleri arasında alt üriner sistem şikayetleri olan ve serum PSA seviyeleri bilinen 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde 6 kadran biyopsiye ilave olarak bilateral transizyonel zon (TZ) biyopsileri uygulanmıştır. Olguların total PSA (tPSA), PSA dansitesi (PSAD), PSAD-TZ ve serbest/total PSA (s/t PSA) değerleri tespit edilmiştir. Histopatolojik inceleme sonucunda olguların 37'si benign, 13'ü de malign olarak rapor edilmiştir. tPSA, PSAD ve s/t PSA'nın duyarlılık değerleri sırasıyla %92,3, %76,9 ve %50; özgüllük değerleri ise %15,6, %59,25 ve %46,6 olarak bulunmuştur. PSAD-TZ'nin özgüllük değeri %67,5, duyarlılık değeri %69,2 olarak tespit edilmiştir. Gerek özgüllük değeri ve gerekse duyarlılık değeri yüksek bulunan PSAD-TZ, prostat kanserini tanısı ve gereksiz biyopsilerden kaçınmada kullanılabilir bir parametredir.

*Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, PSA, TRUS biyopsi*

### IMPORTANCE OF TRANSITION ZONE PSA DENSITY FOR THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

In this study, we investigated whether transition zone PSA density could be an adjunct in the diagnosis of prostate cancer and avoid unnecessary prostate biopsies. Between November 2002-March 2003, 50 patients with lower urinary tract complaints and known plasma PSA levels were included in the study. Transrectal ultrasound guided sextant biopsies with two additional transition zone (TZ) biopsies were performed. Total PSA (tPSA), PSA density (PSAD), PSA density of transition zone (PSAD-TZ) and free/total PSA (f/t PSA) levels of the patients were measured and calculated. Of 50 patients, 37 had histologically benign and 13 malignant results. Sensitivity of the tPSA, PSAD and f/t PSA were found 92.3%, 76.9% and 50%; and specificity 15.6%, 59.25% and 46.6%, respectively. Sensitivity and specificity of the PSAD-TZ were 67.5% and 69.2%, respectively. PSA-TZ, which shows high sensitivity and specificity values, could be used for diagnosis of prostate cancer and helps avoiding unnecessary biopsies.

*Keywords: Prostatic carcinoma, PSA, TRUS biopsy*

Erkeklerde en sık görülen kanser olan prostat kanseri, görülme sıklığı açısından Avrupa ve ABD'de ilk sıraya yerleşmiştir. Bununla birlikte kanserden ölümler arasında ikinci sıklıkta yer almaktadır<sup>1,2</sup>. Hastalığın insidansındaki bu artışın son yıllarda tanıda geliştirilen yöntemlerin ve prostat kanseri üzerinde yapılan yoğun çalışmaların sonucu olduğu düşünülmektedir<sup>1</sup>. Prostat kanseri sık rastlanan bir tümör olmasına rağmen karsinogenezin moleküler temelleri konusunda oldukça az bilgi elde edilebilmiştir. Prostat kanseri genellikle yavaş büyüyen ve geç bulgu veren bir tümördür<sup>3</sup>. Hastalığın uzun yıllar sessiz kalması prostat kanserinde erken tanının önemini arttırmaktadır.

Günümüzde laboratuvar bulgularıyla birlikte transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde yapılan biyopsinin yaygın kullanılması sayesinde prostat kanserinin erken tanı ve insidansında belirgin bir artış gözlenmiştir. Serum prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonu parmakla rektal muayene ile birlikte kullanıldığında prostat kanserinin erken tanısında önemli bir belirleyicidir<sup>4</sup>. Fakat yine de PSA spesifitesinin yetersiz oluşu yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır<sup>5</sup>. Benign-malign lezyonların ayrımında PSA spesifitesini arttırmak için serum PSA düzeyinin TRUS ile tespit edilen total prostat volümüne oranını ifade eden PSA dansitesi (PSAD) ve serbest/total PSA oranı kullanılmaktadır. Ancak elde edilen sonuçlar PSAD'nin sınırlı bir yarar sağladığını göstermektedir. Son zamanlarda

yapılan çalışmalarda transizyonel zon PSA dansitesinin prostat kanserinin tanısında kullanılabilecek bir yöntem olduğu öne sürülmektedir<sup>1,2</sup>.

Çalışmamızda transizyonel zon PSA dansitesinin prostat kanseri tanısında kullanılabilirliği ve gereksiz TRUS biyopsilerden kaçınmaya katkısı irdelenmiştir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

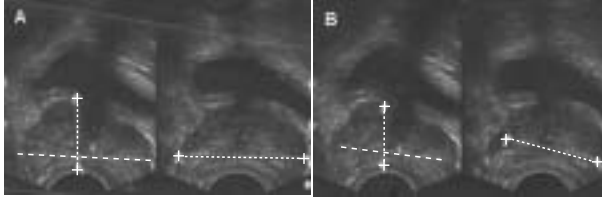
Kasım 2002 tarihinden Mart 2003 tarihine kadar alt üriner sistem semptomları ile hastanemize başvuran, anormal parmakla rektal muayene bulguları ve/veya yüksek serum PSA seviyeleri (>4.0 ng/dl) saptanan 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Serum PSA düzeyleri, PSA'yı etkileyecek parmakla rektal muayene veya TRUS ve benzeri herhangi bir maniplasyondan önce yapılan ölçümlerle değerlendirilmiştir. Serum total ve serbest PSA ölçümleri immunoassay cihazı ile (Modular Analytics E-170) elektrokemiluminesans yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

TRUS inceleme tüm hastalara 6,5 Mhz endokaviter prob kullanılarak sol lateral dekubitus pozisyonunda yapılmıştır. Biyopsi öncesinde sagittal ve transvers planlarda görüntüler alınıp parankimdeki tüm hipoekoik lezyonlar not edilmiştir. Prostat glandının ve transizyonel zonun transvers, anteroposterior ve sefalokaudal çapları ölçülmüştür (Resim 1). Prostat glandı ve transizyonel zonun volümü sferik elipsoid formül kullanılarak transvers,

<sup>1</sup>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>2</sup>Patoloji Bölümü, <sup>3</sup>1. Üroloji Kliniği



anteroposterior ve sefalokaudal çapların 0,52 ile çarpımıyla hesaplanmıştır. Prostat glandının özgül ağırlığı 1,050 olduğundan prostat ağırlığı sonografik olarak ölçülen volümden elde edilmiştir<sup>6</sup>.



**Resim 1 A.** TRUS eşliğinde prostat volümünün ölçümü, **B.** Aynı hastada transizyonel zon volümünün ölçümü

Hastaların serbest/total PSA (s/tPSA) oranı, total dansite (PSAD) ve transizyonel zon PSA Dansite (PSAD-TZ) değerleri hesaplanmıştır. s/tPSA, PSAD ve PSAD-TZ için eşik değeri sırası ile 0.20, 0.15, 0.25 olarak alınmıştır.

Biyopsi öncesi tüm hastalara profilaksi amacıyla, 3 gün önceden 1000 mg/gün dozda siprofloksasin günde iki eşit doz halinde başlanarak, işlem sonrasında da iki gün süreyle antibiyotik alımına devam etmeleri sağlanmıştır. Antikoagulan ilaçların kullanımı en az 72 saat öncesinden bırakılmıştır. Biyopsi işlemi için tru-cut 18G 22/30 cm biyopsi iğnesi (Meditech) ve otomatik biyopsi tabancası (Meditech) kullanılmıştır. Altı kadrana ek olarak her iki transizyonel zondan biyopsiler alınmıştır. Ayrıca sonografik inceleme esnasında ya da parmakla rektal muayene ile tespit edilmiş nodüller lezyonu olan hastalarda lezyona yönelik ilave örneklemeler yapılmıştır. Hastalardan alınan biyopsiler %10'luk formolinde fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderilmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar "ortalama±standart sapma" olarak verilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Prism 2.01 (Grap Pad Software Inc) bilgisayar programı ile yapılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Duyarlılık analizinde duyarlılık eşik değeri %95 alınarak olgularda elde edilen her bir volum ve ilgili PSA parametrelerinin özgülük değeri 2x2 çapraz tablo kullanılarak saptanmıştır. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastaların yaşları 48 ile 82 (68.62±0.96) arasında olup; biyopsi sonuçlarına göre benign olguların sayısı 37 (%74), malign olguların sayısı 13 (%26)'dır.

Hastaların yaklaşık %40'ında biyopsi sonrasında tedavi gerektirmeyen hematüri ve rektal kanama gibi minör komplikasyonlar görülmüştür. Bu şikayetlerin tamamı kendiliğinden kaybolmuştur. Hastaların hiçbirinde sepsis gibi major komplikasyon gelişmemiştir.

Hastaların tPSA, s/tPSA, PSAD, PSAD-TZ değerleri tablo I'de, bunların duyarlılık, özgülük, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri ise tablo II'de verilmiştir.

**Tablo I.** Hastaların tPSA, s/tPSA, PSAD, PSAD-TZ değerleri

	Benign (n: 37)	Malign (n:13)	P
Yaş	67.38±1.15	72.15±1.36	0.02
t PSA (ng/ml)	12.11±2.16	31.82±8.80	0.003
s/tPSA	0.20±0.01	0.22±0.08	0.98
PSAD (ng/ml/cm <sup>3</sup> )	0.18±0.03	0.42±0.09	0.008
PSAD-TZ (ng/ml/cm <sup>3</sup> )	0.30±0.06	0.71±0.17	0.002

**Tablo II.** Hastaların tPSA, s/tPSA, PSAD, PSAD-TZ'nin sensitivite, spesivite, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri (NÖD) oranları

	Sensitivite	Spesivite	PÖD	NÖD
Yaş	%92.3	%15.6	%27.0	%83.3
t PSA	%50.0	%46.6	%15.9	%82.3
s/tPSA	%76.9	%59.5	%40.0	%88.0
PSAD-TZ	%69.2	%67.5	%42.8	%86.2

## TARTIŞMA

Serum PSA düzeyi prostat kanserlerinin erken tanısı ve hastalığın progresyonunu izlemede oldukça önemli bir parametredir. PSA bir serin proteaz olup prostat glandının epitelyal hücrelerince üretilir. PSA'nın proteolitik aktivitesi kanda serin proteaz inhibitörleri ile inhibe edilir. Serum PSA'nın çok küçük bölümü serbest formda, çoğunluğu ise çeşitli proteaz inhibitörlerine bağlı kompleks formda bulunur. Yaygın kaniye göre prostat kanserli hastalarda serum PSA izoformları kompleks PSA şeklinde olup 1 antikimotripsin-PSA (PSA-ACT)'dir. Benign prostat hastalığı olanlarda ve sağlıklı kişilerde serum PSA'sının büyük kısmı sPSA formundadır. Serum PSA düzeyi prostat adenokarsinomlarını belirlemede en önemli diagnostik parametrelere dendir<sup>1</sup>. İnsan onkolojisinde en kullanışlı tümör markırı olmasına rağmen spesifliğinde ciddi problemler taşımaktadır. Eşik değeri 4 ng/ml olarak geniş kabul gören PSA düzeyi esas alındığında hastalara yapılan biyopsilerin 2/3'ünde negatif sonuç elde edilmektedir. Literatürde bu durumun benign prostat hipertrofisi (BPH) ve prostatit vakalarında da yüksek serum düzeylerinin olması nedeniyle prostat kanseri için PSA spesifliğinin düşük olmasına bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Bizim çalışmamızda da total PSA sensitivitesi %92,3, spesifitesi %15,6 bulunmuş olup literatürle uyumludur. Bu durum prostat kanseri dışında enfeksiyon, BPH, mesane boynu obstrüksiyonu gibi nontümöral lezyonların da PSA serum düzeyinde artışta etkili olduğunu desteklemektedir.

Benign prostat hastalığı olan kişilerde serbest PSA düzeyi kanserli hastalarda görüldenden daha yüksektir. Bu nedenle PSA performansını artırmak amacıyla yapılan çalışmalar s/tPSA oranı üzerine yoğunlaşmıştır<sup>7</sup>. Catalona ve ark.<sup>8</sup>, eşik değeri 0,28-0,30 alındığında prostat kanseri taramasında s/tPSA oranının %95 sensitif olduğunu ve



%12-13 oranında gereksiz biyopsilerden kaçınmayı sağladığını bildirmişlerdir. tPSA oranı gri zon kabul edilen 4-10 ng/ml arasındaki olgularda s/tPSA eşik değeri %25 alındığında sensitivite %95'in üzerinde tespit edilmiştir. Aynı zamanda gereksiz biyopsilerde %20 oranında azalma görülmüştür. Bununla birlikte düşük eşik değerleri alındığında prostat kanseri ile s/tPSA oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır<sup>9</sup>. Çalışmamızda benign ve malign lezyonlu olgularımız arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,98). s/tPSA sensitivite %50, spesifisite %46,6 olarak bulunmuştur. Elde edilen bulguların, literatürde de belirtildiği gibi, s/tPSA oranı için alınan eşik değerinin düşüklüğüne bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde serum PSA düzeyleri 4-10 ng/ml olan hastaların %66-75'inde yapılan biyopsilerde kanser tespit edilememiştir. Bunun üzerine benign ve malign hastalıklar arasında ayırım yapabilmek için volüm ilişkili PSA'ya dayalı parametreler geliştirilmiştir<sup>1,10</sup>. Bu konudaki başlangıç çalışmalarından biri de serum PSAD ölçümüdür. Eşik değeri 0,15 ng/ml/cc alındığında elde edilen sensitivite %91, spesifisite ise %63 olarak saptanmıştır<sup>11</sup>. Ancak daha sonraki çalışmalarda aynı eşik değeri kullanılmasına rağmen spesifisitede son derece değişik sonuçlar elde edilmiştir. Benson ve ark.<sup>10</sup>, BPH ve kanser ayırımında PSA'ya yardımcı parametre olarak PSA dansitesini kullanmışlardır. Kullanılan PSA dansitesinde eşik değeri 0,15 ng/ml/cc olarak alınmıştır ve TRUS eşliğinde yapılan biyopsilerde pozitif sonuç oranında belirgin bir artış saptanmıştır. Ancak serum PSA seviyesi 4-10 ng/ml olan olgularda PSA dansitesinin gereksiz biyopsileri azaltmada gerçekten etkili olup olmadığı açıklanamamıştır. PSA dansitesi için değişken sonuçların elde edilmesinde prostat volümünün ölçülmesindeki subjektiviteye bağlı zorluklar sorumlu tutulmaktadır<sup>9</sup>. Çalışmamızda benign ve malign olgular arasında serum PSA dansitesinde anlamlı bir fark bulunmakla birlikte (p=0,008) PSA dansitesinin spesifisitesi %59,45, sensitivitesi ise %76,9 olarak tespit edilmiştir. Bu durum literatür bilgileri ile uyum göstermektedir<sup>12</sup>.

Zlotta ve ark.<sup>7</sup>, prostat kanserinde PSAD-TZ'nin PSAD, PSA artış hızı ve s/tPSA'ya üstünlüğünü bildirmişlerdir. PSA ile zonal volümler arasındaki ilişkiyi saptayan son çalışmalardan birinde serum PSA seviyesinin en iyi belirtecinin total prostat volümü değil transizyonel zon volümü, özellikle de transizyonel zon epitelyal volümü olduğu gösterilmiştir. Djavan ve ark.<sup>2</sup>, 422 olguda prostat volümü, transizyonel zon volümü, PSA, PSA dansitesi, PSAD-TZ değerlerini çalışmaya almışlardır. Elde ettikleri değerlerde PSAD-TZ'nin prostat kanserinin erken teşhisinde diğer parametrelere göre daha üstün olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada PSAD-TZ eşik değeri 0,35 ng/ml/cc olarak alınmıştır. Sensitivite %75, spesifisite ise %76 olarak tespit edilmiştir. Prostat kanserli vakaların %25'inin klinik olarak tespit edilememesi nedeniyle eşik değerinin 0,25 ng/ml/cc olarak alınmasını önermişlerdir<sup>10</sup>.

Horninger ve ark.<sup>13</sup> yaptıkları çalışmada, PSAD-TZ parametresi ile malign lezyonların %100 saptandığı görülmüştür. Aynı zamanda bu çalışmada gereksiz biyopsi alımının %18 azaldığı bildirilmiştir. Ghoji ve ark.<sup>7</sup> ise prostat kanseri tanısında PSAD-TZ'nin, total PSAD'ne

bir üstünlüğünün olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmanın küçük bir seride yapılmış olması, 134 hastadan prostat kanseri tespit edilen sadece 12 olguda transizyonel zon volümü ölçülmüş olması farklı sonuçların elde edilmesinden sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda PSAD-TZ eşik değeri 0,25 ng/ml/cc alınmış, PSAD-TZ ile prostat kanserleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,002). PSAD-TZ sensitivite %69, spesifisite ise %67,5 bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda PSAD-TZ'nin prostat kanserinin erken tanısında kullanılan serum PSA düzeyi ve PSAD'ne oranla daha kullanışlı bir parametre olduğu tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, et al. Complexed prostate specific antigen, complexed prostate specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio density of total and transition zone prostate specific antigen: Results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 2002; 60(Supl 4A): 4-9.
2. Djavan B, Zlotta AR, Byttemier G, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 160: 411-8.
3. De Wolf CV. An important key to understanding urologic cancer. *Science* 1991; 253: 183-7.
4. Beyersdorf D, Taupitz M, Winkelmann B, et al. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: Value of MR Imaging. *Radiology* 2002; 224: 701-6.
5. Daniel WL, Mitchell HG, Ransom S, et al. Transition zone prostate specific antigen density: Lack of use in prediction of prostatic carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 77-82.
6. Baltacı S, Yağcı C, Aksoy K, Elhan AH, Göğüs O. Determination of transition zone volume by transrectal US in patients with clinically benign prostatic hiperplasia: Agreement with enucleated prostate adenoma weight. *J Urol* 2000; 164: 72-5.
7. Moon DG, Yu JW, Lee JG, et al. The influence of prostate volume on the prostate specific antigen (PSA) level adjusted for the transition zone volume and free-to-total PSA ratio: a prospective study. *BJU Int* 2000; 86: 670-4.
8. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997; 158: 2162-7.
9. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, et al. PSA, PSA density, PSA density of transitional zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4ng/ml. *Urology* 1999; 54: 517-22.
10. Maeda H, Arai Y, Ishitoya S, et al. Prostate specific antigen adjusted for the transition zone volume as indicator of prostate cancer. *J Urol* 1997; 158: 2193-6.
11. Benson MC, Mc Mahon DJ, Cooner WH, et al. Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-6.
12. Taneja SS, Tran K, Lepor H. Volume specific cut offs are necessary for reproducible application of prostate specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology* 2001; 58: 222-7.
13. Horninger W, Reissigl A, Klockler H, et al. Improvement of early detection of prostate cancer by using PSA-transitional zone density (PSA-TZ density) and percent free PSA in addition to total PSA levels. *J Urol* 1997; 157(2): 116.