

# Prostat kanseri tanısında PSA 4ng/ml sınırı geçerli midir?

Dr. Çağatay Göğüş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

## Summary

Prostate specific antigen (PSA) is an androgen regulated serine protease and is the most commonly used serum marker for prostate cancer detection. Traditionally, a serum PSA value greater than 4.0 ng/ml was considered as abnormal. There is a general consensus that a serum PSA level about 4.0 ng/ml is predictive of prostate cancer and normally a prostate biopsy is indicated in this situation. However, about %20 of men diagnosed with prostate cancer have PSA levels below that value. In recent years, it has been suggested that the diagnostic cutoff value for PSA should be lowered to enhance prostate cancer detection. Although it is not clear, a PSA threshold of 2.5 ng/ml have been suggested as biopsy indication in most of these studies. However, discussions are still going on and there is still no consensus about that point. In this review, the last situation of PSA for prostate cancer detection was discussed regarding the most recently published studies.

**P**rostat spesifik antijen (PSA) 19. kromozomun kısa kolunda lokalize (19q13,4) insan doku kallikrein ailesinden bir serin proteazdır. Bugüne kadar doku kallikreinlerinin 15 alt tipi tanımlanmıştır. Bu 15 üye (hk1-hk15) % 40-80 oranında birbirine benzer özelliktedir. Hk3 (PSA), androjen regülasyonu altında primer olarak prostat asiner hücreleri ve duktal epitelinden ekspresyona sahiptir (1,2,3). Fizyolojik görevi seminal koagulumun lifekaksiyonudur (4). Semende serumdan yaklaşık 100 kat daha fazla bulunur (1,2). Serum PSA yükselmesi prostatik doku bütünlüğünün bozulması sonucu prostattan kana karışan PSA nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu prostat kanserinde ve diğer prostat patolojilerinde (prostatit, benign prostat hiperplazisi) görülebileceği gibi çeşitli prostat manüplasyonları da bu duruma sebep olabilir (5,6). PSA ile ilgili en önemli sorunlardan biri kanser spesifik değil, organa spesifik olmasıdır. Özgüllüğü yetersizdir (6).

PSA prostatta ilk defa 1970 yılında (7), seminal plazmada ise 1971 yılında (8) tanımlanmıştır. Prostat dokusunda PSA purifikasyonu ise 1979'da gerçekleştirilmiştir (9). Serumda PSA ölçümü 1980 yılında yapılmış (10) ve PSA prostat ca izleminde kullanım için FDA onayını 1986 yılında almıştır.

PSA halen ürolojide kullanılmakta olan en önemli markerlerden birisidir. PSA prostat kanserinde taramada, tanıda, evrelemede ve tedavi sonrası izlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede prostat kanserinin tanısı ile ilgili son görüşler ve tartışmalar üzerinde durulacaktır.

## Prostat spesifik antijenin prostat kanseri tanısındaki yeri ve son gelişmeler

PSA'nın belki de en önemli kullanım alanlarından birisi prostat kanserinin tanısının konulmasındaki önemidir. PSA ilk kez 1980'lerin sonunda prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlamıştır (11,12). 1990'lu yılların başında prostat kanseri tanısı için 4 ng/ml değeri sınır değer olarak kabul görmeye başlamış ve bu değer aynı zamanda parmakla rektal muayenesi normal olan erkeklerde prostat biyopsi endikasyonu içinde sınır olarak değerlendirilmiştir (13,14). Catalona ve ark'larının yaptıkları çalışmada PSA değeri 4 ng/ml alındığı zaman biyopsi sonucu kanser saptanan hastalar açısından yaş grupları arasında fark saptanmamış, yaşlı hastalarda BPH ve yaşa bağlı bir etki görülmemiştir. Bu yüzden bütün yaş gruplarında biyopsi endikasyonu ve kanser saptanması açısından 4 ng/ml eşik değer olarak kabul edilmiştir (15). Daha sonraki yıllarda yaşa özgü PSA değerleri, PSA velositesi, PSA dansitesi, serbest PSA gibi birçok kavram ortaya atılmıştır ve bu parametreler de prostat kanserinin tanısında ve biyopsi endikasyonunun konulmasında yardımcı parametreler olarak yıllardır kullanılmaktadır (16-19).

Son yıllarda prostat kanseri tanısı amacıyla PSA eşik değerinin düşürülmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmaktadır. Aslında bu çalışmaların başlangıcı 1990'lı yılların ortalarına kadar uzanmaktadır. Catalona ve ark'ları PSA değeri 2.6-4.0 ng/ml olan ve parmakla rektal muayene bulguları tamamen normal olan hastalarda %22 oranında kanser saptamışlardır. Bu eşik değer baz alındığında yakalanan kanserlerin büyük çoğunluğunun klinik olarak lokalize kanser olduğu, klinik olarak önemsiz kanser oranının ise sadece %15'ler civarında olduğu belirtilmiştir (20). Daha sonraki yıllarda da benzer sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (21,22). Biyopsi endikasyonu ve kanser tanısı için PSA değerinin düşürülmesine yönelik çalışma sayısının az sayıda olması ve bu durumda biyopsi sayısının artmasına yönelik eleştiriler nedeniyle bu öneriler çok fazla destek bulmamıştır.

Bu konuda gündem yaratan ve önemli sonuçlar doğuran çalışmalardan başlıcası Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)'dir. Esas olarak bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasteridin prostat kanserindeki koruyucu etkisini test eden randomize kontrollü bir çalışma olan PCPT'da plasebo grubunu oluşturan ve serum PSA değerleri 4 ng/ml'nin altında olan ve parmakla rektal muayenede herhangi bir anormallik saptanmayan 2950 erkekte çalışma sonunda biyopsi alınmıştır. Sonuç olarak PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde %15.2 oranında kanser saptanmıştır. Bu oran PSA değeri 3.1 ile 4.0 ng/ml olan grupta %26.9'a çıkmaktadır (23). Saptanan kanserlerin patolojik özelliklerine bakıldığında çoğu düşük gradeli olmakla birlikte azımsanılmayacak oranda yüksek gradeli kanser varlığı görülmektedir (Tablo 1). Kanseler gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde ise büyük oranda Gleason skoru 6 olan

kanser olduğu, gene azımsanmıyacak oranda Gleason skoru 7 kanser tespit edildiği görülmektedir (23). Bu bulgularda PSA 4 ng/ml'nin altında saptanan kanserlerin büyük bir kısmının klinik olarak önemli olduğunu ve tedavi edilmesi gereken kanserler olduğunu göstermektedir. PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde kanser yok denebilecek değerin olmamasıdır. PCPT sonuçlarına göre PSA değeri 0.5 ng/ml'nin altında ve 0.6-1.0 ng/ml arasında olan erkeklerde sırasıyla %6.6 ve %10.1 oranında kanser saptanmıştır (23) (Tablo1). PCPT sonuçlarına göre PSA ve prostat kanseri arasındaki ilişki en iyi şekilde 'dose response curve' şeklinde açıklanabilir. PSA değeri arttıkça prostat Ca riski artmaktadır (23). PCPT'in uzun dönem takip sonuçları da PSA'nın özellikle yüksek gradeli kanserlerin kuvvetli bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (24). Genel olarak PCPT sonuçları değerlendirilecek olursa bir hastada prostat kanseri yok denecek tek bir eşik PSA değerinin olmadığı ancak PSA değeri arttıkça kanser saptanma oranının özellikle yüksek gradeli kanser oranının arttığı görülmektedir (23,24).

Bu konuyla ilgili başka bir çalışmada Gilbert ve ark'ları 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirmişlerdir (25). Araştırmacılar PSA değeri 2.5-4.0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını %27.48, PSA değeri 4.0-10.0 ng/ml olan grupta ise %30.08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatistiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde prostat kanseri saptama oranı açısından PSA < 2 ng/ml olan grupla PSA 2.0-2.5 ng/ml arasında fark olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla; %18.67 vs %21.89). Yazarlar çalışma sonuçlarına göre prostat biyopsi endikasyonu için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'ye düşürülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (25). Avusturya Tyrol Tarama çalışmasının henüz yayınlanmış verileri de bu bulguları desteklemektedir. Bu çalışmada serum PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan 3446 erkek PSA değerlerine göre (Grup 1; 2.0-3.9 ng/ml ve Grup 2; 4.0-10.0 ng/ml) iki gruba ayrılarak kanser saptanma oranları ve bu kanserlerin patolojik özellikleri açısından karşılaştırılmışlardır. PSA değeri 4 ng/ml'den küçük olan grupta kanser saptanma oranı %21 olarak bulunurken, bu oran PSA değeri 4 ng/ml'den büyük olan grupta %30 olarak tespit edilmiştir. PSA değeri 2.0-3.9 ng/ml olan grup detaylı olarak değerlendirildiği zaman bu aralıkta daha önce de belirttiği gibi azımsanmıyacak oranda (%21) kanser saptandığı, saptanan bu kanserlerin %24'ünün Gleason skoru 7 veya üstünde olduğu görülmektedir (26). Yaş ve prostat hacmi ise diğer gruba (PSA, 4.0-10.0 arası) kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur (26).

**Tablo 1.** Prostate Cancer Prevention Trial'da PSA değerlerine göre kanser saptanma oranları

PSA (ng/ml)	Hasta sayısı (n=2950)	Prostat Ca (n=449) %	Yüksek gradeli Ca (n=67) %
<0.5	486	32 (6.6)	4/32 (12.5)
0.6 - 1.0	791	80 (10.1)	8/80 (10.0)
1.1 - 2.0	998	170 (17.0)	20/170 (11.8)
2.1 - 3.0	482	115 (23.9)	22/115 (19.1)
3.1 - 4.0	193	52 (26.9)	13/52 (25.0)

Başta PCPT olmak bu çalışmalardan çıkan sonuç PSA 4 ng/ml'nin altında da azımsanmıyacak oranda prostat kanseri saptandığı ve prostat kanseri tanısında 4 ng/ml sınırının sorgulanması gerekliliğidir. Ancak bir diğer

önemli nokta da bir erkekte prostat kanseri yok denebilecek PSA değerinin olmamasıdır. PSA ve prostat kanseri arasındaki ilişkinin en iyi şekilde 'dose response curve' şeklinde açıklanabildiği ve PSA değeri arttıkça prostat kanseri riskinin arttığı görülmektedir.

*'Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)'da PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde %15.2 oranında kanser saptanmıştır. Bu oran PSA değeri 3.1 ile 4.0 ng/ml olan grupta %26.9'a çıkmaktadır. Saptanan kanserlerin patolojik özelliklerine bakıldığında çoğu düşük gradeli olmakla birlikte azımsanmıyacak oranda yüksek gradeli kanser varlığı görülmektedir. Kanserler gleason skorlarına göre değerlendirildiğinde ise büyük oranda Gleason skoru 6 olan kanser olduğu, gene azımsanmıyacak oranda Gleason skoru 7 kanser tespit edildiği görülmektedir. Bu bulgularda PSA 4 ng/ml'nin altında saptanan kanserlerin büyük bir kısmının klinik olarak önemli olduğunu ve tedavi edilmesi gereken kanserler olduğunu göstermektedir.'*

### **Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen testinin kullanılabilirliği ve geçerliliği**

Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijenin kullanılabilirliğini ve geçerliliğini sorgulayan en önemli makale 2004 yılında Stamey ve ark'ları tarafından yayınlanmıştır (27). Stamey ve ark'ları 1983-2003 yılları arasında yapılan 1317 radikal prostatektomi hastasının sonuçlarını 5'er yıllık periyodlara bölerek değerlendirmişler ve PSA'nın son 5 yıllık dönemde sadece prostat hacmi ile ve dolayısıyla benign prostat hiperplazisi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (27). Yazarlar tarafından PSA nedeniyle hastalarda fazladan tanı ve gereksiz tedavi yapıldığı, prostat kanseri tanısında kullanılmak üzere acil olarak yeni markerlara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (27). Çok fazla destek görmeyen bu makaleye karşı cevap niteliğinde çeşitli makaleler yayınlanmıştır (28,29). Catalona tarafından PSA'nın günümüzde prostat kanserinin erken tanısında kullanabileceğimiz en iyi marker olmaya devam ettiği ancak PSA'nın; PSA velositesi, PSA dansitesi, serbest PSA yüzdesi, kompleks PSA, B-PSA ve pro-PSA gibi parametreler ile birlikte akıllıca kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (28). Freedland ve ark'ları da Johns Hopkins Üniversitesinin sonuçlarına dayanarak PSA'nın prostat kanseri tanısında ve takibinde halen günümüzde kullanılan en iyi marker olduğunu bildirerek geçerliliğini ve kullanılabilirliğini sürdürdüğünü belirtmişlerdir (29). Sonuç olarak 2006 yılı itibarıyla PSA prostat kanserinin varlığını saptamada halen önemli bir belirleyicidir (30).

*“PCPT ile ilgili vurgulanması gereken en önemli noktalardan birisi ise PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan erkeklerde kanser yok denebilecek değerin olmamasıdır. PCPT sonuçlarına göre PSA değeri 0.5 ng/ml'nin altında ve 0.6-1.0 ng/ml arasında olan erkeklerde sırasıyla %6.6 ve %10.1 oranında kanser saptanmıştır. PSA değeri arttıkça prostat Ca riski artmaktadır.”*

### **Prostat kanserinde tanı için prostat biyopsisi eşik değeri ne olmalı?**

Daha önceden de belirtildiği son yıllarda yapılan birçok çalışmada prostat kanseri tanısında PSA için tradisyonel eşik değer olan 4 ng/ml geçerliliğini yitirmiş gibi gözükmektedir (20-26). Bu durum doğal olarak akıllara prostat biyopsisi için PSA eşik değeri ne olmalıdır sorusunu getirmektedir. Günümüzde, bahsedilen çalışmalar ışığında, Amerika'da birçok büyük merkezde biyopsi için PSA eşik değeri olarak 2.5 ng/ml'nin alınması önerilmektedir. Bununla beraber tartışmalar devam etmekte ve henüz bir görüş birliğinin sağlanamadığı görülmektedir. Bu konuda Amerikan Üroloji Derneğinin henüz belirlediği bir rehber kılavuz da mevcut değildir. 2005 yılının son aylarında revize edilerek yayınlanan Avrupa Üroloji Derneği (EAU) prostat kanseri kılavuzuna göre ise, normal PSA değeri dedirtecek bir eşik değerinin henüz olmadığı fakat genç erkeklerde PSA<2.5-3 ng/ml normal olarak kabul edilebileceği Grade C tavsiye olarak belirtilmiştir (Grade C; tavsiye edilmekle birlikte bu konuda kesin sonuçlara varmak için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır) (31).

Prostat kanserinde tanı amacıyla prostat biyopsisi endikasyonu için tek bir eşik değer belirlemenin zorluğu her PSA değerinde prostat kanseri saptanabilmesinden ve prostat kanseri yok dedirtecek bir değer olmamasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber son yıllarda yayınlanmış olan bu çalışmaların (20-26) sonuçları ışığında parmakla rektal muayenesi normal olan hastalarda prostat biyopsisi endikasyonu için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'ye düşürülmesi gerekli gibi görünmektedir ancak

bu konuda net mesajlar vermek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

### **Prostat biyopsisi için PSA eşik değerinin düşürülmesinde problemler-sorular**

Prostat kanserinde tanı amacıyla biyopsi için PSA eşik değerinin düşürülmesi ile ilgili en önemli eleştiri hastalarda fazladan tanı ve tedavi yapıldığı şeklindedir (32). Welch ve ark'larının yaptıkları popülasyon bazlı değerlendirmede 50-69 yaş arasındaki 21.3 milyon Amerikalının, 2.74 milyonunda PSA değerinin 2.5 ng/ml ve üstünde olduğu varsayılmıştır (33). Eğer bu veriler PCPT'a göre değerlendirilip, bu 2.74 milyon erkekte biyopsi alınmış olsaydı 775.000 erkekte prostat kanseri tanısı konmuş olacağı ve bu değerinin Amerikada yeni prostat kanseri tanısı almış olan 232.090'dan çok daha yüksek olacağı gösterilmiştir (33, 34). Dolayısıyla akla düşük PSA aralığındaki bütün kanserlere tanı koymalımız sorusu gelmektedir (35).

Düşük PSA aralığında prostattan biyopsi alınması durumunda latent veya klinik olarak önemsiz kanserlerin yakalanacağı ve bu kanserlerde çoğu zaman tedavi gereksiniminin tartışmalı olduğu belirtilmektedir (35,36). Latent prostat kanserleri tanı almayan ancak otopside veya sistoprostatektomi serilerinde insidental olarak yakalanan kanserlerdir. Bir derlemede otopsi serilerinde 60,70 ve 80'li yaşlarda erkeklerin sırasıyla %15, %21 ve %26'sında prostat kanseri saptandığı vurgulanmıştır (36). Breslow ve ark'ları ise dünyada 7 değişik coğrafyada 1327 otopsi vakasını değerlendirmişler, yaştan bağımsız olarak otopsi yapılan erkeklerin %12'sinde prostat kanseri tespit etmişlerdir (37). Düşük PSA değerleri ile radikal sistoprostatektomi yapılan ve insidental olarak prostat kanseri saptanan hasta sayıları da bu rakamlara benzerlik göstermektedir (36). Amerika'da yaşam süresince prostat kanseri tanısı alma riski %17.8, prostat kanserine bağlı ölüm riski ise %3.5'ten az olarak belirtilmektedir (34). Otopsi ve sistoprostatektomi serilerinde saptanan oranlar gözönüne alınırsa, bu oranların prostat kanserine bağlı ölüm riskinden 5-10 kat yüksek olduğu görülmektedir (36).

Bu konudaki tartışmalar sürmekle birlikte birçok çalışmada da düşük PSA aralığında saptanan kanserlerle, tradisyonel 4 ng/ml eşik değeri üzerinde saptanan kanserler arasında klinik olarak önemsiz kanserler açısından fark olmadığı aksine düşük PSA değerinde saptanan kanserlerde daha yüksek oranda lokalize kanser tanısı olduğu dolayısıyla tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir (38,39). Krumholtz ve ark'ları (38), T1c kanserleri PSA değerlerine göre (2.6-4.0 vs 4.0-10.0)

iki gruba ayırarak patolojik özellikleri açısından karşılaştırmışlardır. Klinik olarak önemsiz tümörler açısından iki grup arasında bir fark bulunmamıştır. Bununla beraber organa sınırlı hastalık oranı PSA değeri düşük olan grupta %88 olarak bulunurken, PSA değerleri 4 ng/ml'nin üzerinde olan grupta bu oran %63 olarak bulunmuştur (38). Zhu ve ark'ları da radikal prostatektomi uygulanan hastaları benzer şekilde PSA değeri 2.0-3.9 ng/ml ve 4.0-10.0 ng/ml arasında olanlar şeklinde ikiye ayırarak patolojik özelliklerini karşılaştırmışlardır. Klinik olarak önemsiz kanserler açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. PSA değerleri düşük olan grupta organa sınırlı hastalık oranı fazla ve bu kanserlerin patolojik evreleri daha düşük olarak bulunmuştur (39). Sokoloff ve ark'ları da PSA değeri 4 ng/ml'nin altında radikal prostatektomi yapılan 79 hastada %48 oranında klinik olarak önemsiz kanser saptamışlar, ancak buna ilave olarak 41 hastada (%52) klinik olarak önemli kanser tespit etmişlerdir. Bu hastalardan 13'ünde Gleason skoru 7 veya üzerinde bulunmuş, 20 hastada ekstraprostatik yayılım gözlenmiştir (40).

Kanser tanısı amacıyla PSA eşik değerinin düşürülmesinin PSA sensitivite ve spesifitesine etkisi Punglia ve ark'ları tarafından çalışılmıştır (41). Doğrulama biasları sonrası kanser tanısı için PSA eşik değeri 2.6 ng/ml alındığı zaman, PSA 4 ng/ml'ye kıyasla sensitivitenin 2 kat arttığı, spesifitede ise çok hafif bir düşme olduğu görülmüştür. Sonuç olarak yazarlar ta-

*“Amerika'da birçok büyük merkezde biyopsi için PSA eşik değeri olarak 2.5 ng/ml'nin alınması önerilmektedir. Bununla beraber tartışmalar devam etmekte ve henüz bir görüş birliğinin sağlanamadığı görülmektedir. 2005 yılının son aylarında revize edilerek yayınlanan Avrupa Üroloji Derneği (EAU) prostat kanseri kılavuzuna göre ise, normal PSA değeri dedirtecek bir eşik değerinin henüz olmadığı fakat genç erkeklerde PSA<2.5-3 ng/ml normal olarak kabul edilebileceği tavsiye edilmiştir.”*

*“Prostat kanseri tanısında ve biyopsi endikasyonunun konulmasında tek bir PSA eşik değeri vermenin zorluğu ortadadır. Bununla beraber PSA değerine ilave olarak hasta yaşı, prostat hacmi, PSA değerinde zamanla meydana gelen değişiklikler ve diğer faktörler (ırk, ailede prostat kanseri varlığı, vücut kitle indeksi) beraber değerlendirilmelidir.”*

rafından PSA eşik değerini 2.6'ya düşürmenin iki kat fazla kanser yakalanmasına fırsat verdiği ancak yanlış pozitiflik oranında çok hafif bir artmaya yol açtığı belirtilmiştir. Bu durum hem 60 yaş altı hem de 60 yaş üstü popülasyonda geçerliliğini korumaktadır (41).

Görüldüğü gibi prostat kanseri tanısında PSA eşik değerinin düşürülmesine ve bunun sonucuna yönelik tartışmalar devam etmekte ve henüz bir görüş birliğine varılmadığı anlaşılmaktadır.

### **Düşük PSA aralığında (2.6-4.0 ng/ml) saptanan kanserlerde tedavi sonuçları**

Prostat kanserinde tanı amacıyla PSA sınır değerinin standart 4.0 ng/ml'nin altına düşürülmesi ile ilgili en önemli sorgulanması gereken objektif nokta bu durumun tedavi sonuçlarına nasıl yansıdığıdır. Genel olarak değerlendirildiği zaman son yıllarda düşük PSA değerleri ile tanı konan kanser sayısının artması nedeniyle evre migrasyonu görülmektedir. Büyük iki merkezden henüz yayınlanmış iki çalışmanın sonuçları da bu verileri desteklemektedir (42,43). Galper ve ark'ları tarafından 3719 radikal prostatektomi hastasının değerlendirildiği çalışmada son yıllarda hastaların daha genç yaşta tanı aldığı, prostat kanserinin daha erken evre ve düşük grade'de yakalandığı belirtilmiştir ( $p<0.001$ ). Benzer şekilde radikal prostatektomi spesimenlerinde daha düşük evre ve grade'de kanser saptanmakta, pozitif cerrahi sınır ve lenf nodu tutulumunda düşme gözlenmektedir ( $p<0.001$ ). Hastaların takiplerinde postoperatif dönemde biyokimyasal nüks oranlarında anlamlı bir düşme saptanırken, PSA ikilenme zamanları-

nın da belirgin olarak arttığı yazarlar tarafından vurgulanmıştır (42). Jang ve ark'larının çalışmasında da PSA cutoff'unun düşmesiyle klinik olarak önemsiz kanser yakalanma oranlarında anlamlı bir artış saptanmazken, bu değerlerde yakalanan T1c kanserlerde patolojik özellikler daha iyi ve uzun dönem takiplerde progresyonsuz sağkalım oranları daha yüksek olarak bulunmuştur (43).

Literatürde az sayıda da olsa PSA değeri düşük düzeyde saptanan kanserlerle normal eşik değer üzerinde saptanan kanserlerin tedavi sonuçlarını karşılaştıran çalışma mevcuttur. Freedland ve ark'ları radikal prostatektomi uygulanan 1582 hastada preoperatif PSA değeri normal olan hasta grubuyla (PSA < 4 ng/ml), preoperatif serum PSA değeri yüksek olan hastaları karşılaştırmıştır. PSA değeri normal olan grupta daha az sayıda yüksek gradeli tümör saptanmıştır. Her iki grup arasında pozitif cerrahi sınır, ektrakapsüler yayılım, seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) (44). Zhu ve ark'ları da radikal prostatektomi uygulanan ve PSA değerleri 2.5-4.0 ng/ml arasında olan grupla, PSA değerleri 4.0 ng/ml üstü olan grubu karşılaştırmıştır. PSA değerleri düşük olan grupta organa sınırlı hastalık oranı fazla, bu kanserlerin patolojik evreleri daha düşük ve postoperatif PSA progresyon hızları diğer gruba (PSA>4.0) kıyasla düşük olarak bulunmuştur (39). Johns Hopkins Üniversitesinin radikal prostatektomi serisinde de PSA değeri 10 ng/ml'nin altında olan hastalar, PSA değerlerine göre gruplara ayrılarak karşılaştırılmış ve sonuçta PSA değeri düşük olan gruplarda klinik ve patolojik evrelerin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu bulunmuştur (29).

Bununla beraber burada vurgulanması gereken önemli bir nokta ise düşük PSA aralığında yakalanan ve opere edilen prostat kanserlerinde sonuç olarak uygulanan bu tedavinin hastalığa bağlı sağ kalım ve mortalite üzerindeki etkilerinin tam olarak bilinmediğidir (35). Bu nedenle bu hastaların uzun dönem takip sonuçları bu konuda yol gösterici olacaktır.

### **Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen dışında diğer parametrelerin önemi**

Prostat kanseri tanısında ve biyopsi endikasyonunun konulmasında tek bir PSA eşik değeri vermenin zorluğu ortadadır. Bununla beraber PSA değerine ilave olarak hasta yaşı, prostat hacmi, PSA değerinde zamanla meydana gelen değişiklikler ve diğer faktörler (ırk, ailede prostat kanseri varlığı, vücut kitle indeksi) beraber değerlendirilmelidir (30).

Yaşa özgü PSA değerleri (16) kavramı temelinde, prostat kanseri tanısında, bahsedil-

*“PSA halen günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli marker olmaya devam etmekle birlikte, acil olarak yeni markerlara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir. Bu marker düşük PSA aralığında klinik olarak önemli kanserleri belirleyebilecek, kanserin agresivitesi hakkında yol gösterebilecek özellikte olmalıdır”*

len düşük PSA değerlerinde biyopsi alınması özellikle daha genç erkeklerde uygun gibi düşünülmektedir. 2005 yılının son aylarında revize edilerek yayınlanan Avrupa Üroloji Derneği (EAU) prostat kanseri kılavuzuna göre de, genç erkeklerde PSA<2.5-3 ng/ml normal olarak kabul edilebileceği tavsiyesinde bulunulmuştur (31). Henüz yayınlanmış bir çalışmada ise Nadler ve ark'ları bu konuyla ilgili olarak enteresan sonuçlar bildirmişlerdir. Yazarlar serum PSA değeri 2.5-4.0 ng/ml arasında olan 782 erkeği yaş gruplarına göre 60 yaş ve altı, 60-69 yaş arası ve 70 yaş ve üstü olarak sınıflandırmışlar ve prostat kanseri saptanma oranlarını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak bütün grup değerlendirildiğinde %16.2 oranında kanser saptanırken, 60 yaşın altındaki erkeklerde daha fazla kanser saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde gruplar arasında PSA velositeleri, organa sınırlı hastalık oranları, klinik olarak önemsiz kanserler, Gleason skorları, ortalama tumor volümleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak 60 yaşının üstündeki hastalarda da biyopsi eşik değerinin 2.6 ng/ml olması gerektiği ve bu hastalardan da hemen biyopsi alınması gerekliliği belirtilmiştir (45).

İlk kez Carter ve ark'ları (18) tarafından tarif edilen PSA velositesi kavramı da düşük PSA değerlerinde kanser tanısında faydalı olabilir. PSA velositesi kavramı serum PSA değeri 2.0-4.0 ng/ml arasındaki hastalara uygulandığı zaman, PSA velositesi 0.1 ng/ml'den büyük olan hastalarda, 0.1 ng/ml'den küçük olan gruba göre prostat kanseri yakalanma oranının 6.53 kat arttığı belirtilmiştir (46). Catalona tarafından PSA değeri 2.5 ng/ml'den küçük olan erkeklerde PSA velositesinin 0.2-0.5 ng/ml/yl

olması durumunda biyopsi alınması gerekliliği belirtilmiştir (28). Bu çalışmaların aksine literatürde PSA velositesinin bu gruptaki hastalarda tanıya bir katkısının olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (47). Düşük PSA aralığında kanser tanısında kullanılabilecek ilave parametrelerle ilgili literatürde çok az sayıda çalışma olması bu konudaki en önemli kısıtlayıcı unsurdur.

Görüldüğü gibi PSA halen günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli marker olmaya devam etmekle birlikte, acil olarak yeni markerlara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir. Bu marker düşük PSA aralığında klinik olarak önemli kanserleri belirleyebilecek, kanserin agresivitesi hakkında yol gösterebilecek özellikte olmalıdır. Bu konuyla ilgili olarak halen Amerika ve Avrupa'da birçok çalışma yürütülmektedir.

## Sonuçlar

Sonuç olarak, PSA 4 ng/ml'nin altında da azımsanmayacak oranda prostat kanseri saptanmaktadır ve prostat kanseri tanısında 4 ng/ml sınırının geçerliliği sorgulanmalıdır. Bununla birlikte bir erkekte prostat kanseri yok dediterek PSA değeri yoktur. PSA değeri arttıkça prostat kanseri riskinin arttığı görülmektedir. Parmakla rektal muayenesi normal olan hastalarda prostat biyopsisi endikasyonu için PSA eşik değerinin 2.5 ng/ml'ye düşürülmesi gerekli gibi görünmektedir ancak bu konuda net mesajlar vermek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

PSA halen günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan en önemli marker olmaya devam etmekle birlikte, acil olarak yeni markerlara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir. Prostat kanseri tanısında, özellikle düşük PSA aralığında, PSA değerine ilave olarak hasta yaşı, prostat hacmi, PSA değerinde zamanla meydana gelen değişiklikler ve diğer faktörler beraber değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function and association to disease. *Endocr Rev* 2001; 22: 184-204.
2. Lilja H. Biology of prostate specific antigen. *Urology* 2003; 62:27-32.
3. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate specific antigen. *J Clin Oncol* 2003; 21: 383-391.
4. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, Laurell CB. Seminal vesicle secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987; 80: 281-285.
5. Hernandez J, Thompson IM. Prostate specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004; 101: 894-904.
6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery—what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306.

7. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigen of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970; 22: 573-574.
8. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physicochemical characteristics of gamma seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma: forensic immunological study of body fluids and secretion. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1971; 25: 322-324.
9. Wang ML, Valenzuela L, Murphy G, et al. Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17:159-163.
10. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of PSA in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980; 40: 46-58.
11. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-916.
12. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 1989; 141: 1070-1075.
13. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-1161.
14. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146-1152.
15. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 2037-2042.
16. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-864.
17. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
18. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 665-670.
19. 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: 2180-1.
20. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452-1455.
21. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 791-795.
22. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritsche HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001; 165: 757-760.
23. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.
24. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70.
25. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005; 65: 549-553.
26. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, Berger AP, Ferauscher F, Bartsch G, et al. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/ml: observation and clinical implications from Tyrol screening Project. *Urology* 2005; 66: 1029-1033.
27. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004; 172: 1297-1301.
28. Catalona WJ, Loeb A. The PSA era is not over for prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 541-545.
29. Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. The prostate specific antigen era is alive and well: prostate specific antigen and biochemical progression after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174: 1276-1281.
30. Freedland SJ, Partin AW. Prostate specific antigen: Update 2006. *Urology* 2006; 67: 458-460.
31. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, Van Poppel H, Wolff J, Zattoni F. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48: 546-551.
32. Schröder FH, Gosselaar C, Roemeling S, Postma R, Roobol MJ, Bangma CH. PSA and detection of prostate cancer after 2005. Part II: Ways out of PSA dilemma. *EAU Update Series* 2006; 4: 71-81.
33. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1132-37.
34. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer statistics, 2005. *Ca Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
35. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels—must we find them? *N Engl J Med* 2004; 350: 2292-94.
36. Schröder FH, Gosselaar C, Roemeling S, Postma R, Roobol MJ, Bangma CH. PSA and detection of prostate cancer after 2005. Part I. *EAU Update Series* 2006; 4: 2-12.
37. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The international agency for research on cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977; 15: 680-688.
38. Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y, Humphrey PA, Roehl KA, Catalona WJ. Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology* 2002, 60: 469-473.
39. Zhu H, Roehl KA, Antenor AV, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/ml associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. *Urology* 2005; 66: 547-551.
40. Sokoloff MH, Yang XJ, Fumo M, Mhoon D, Brendler CB. Characterizing prostatic adenocarcinomas in men with a serum prostate specific antigen level of < 4.0 ng/ml. *BJU Int* 2004; 499-502.
41. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate specific antigen. *N Engl J Med* 2003; 349: 335-342.
42. Galper SL, Chen MH, Catalona WJ, Roehl KA, Richie JP, D'Amico AV. Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2006; 175: 907-912.

43. Jang TL, Han M, Roehl KA, Hawkins SA, Catalona WJ. More favorable tumor features and progression free survival rates in a longitudinal prostate cancer screening study: PSA era and threshold-specific effects. *Urology* 2006; 67: 343-348.
44. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, Presti JC, Trock B, Amling CL. Biochemical outcome after radical prostatectomy among men with normal preoperative serum prostate-specific antigen levels. *Cancer* 2004; 101: 748-755.
45. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JAV, Eggener S, Catalona WJ. Use of 2.6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol* 2005; 174: 2154-2157.
46. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal study of aging. *Urology* 2001; 58: 411-6.
47. Schröder FH, RoobolMJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 2006; 49: 460-465.