

Serbest PSA oranı %15'den az olduğunda proPSA ve "benign" PSA'nın klinik kullanımı

(Clinical utility of proPSA and "Benign" PSA when percent free PSA is less than 15%)

Masood A. Khan, Lori J. Sokoll, Daniel W.Chan, Leslie A. Mangold, Phaedre Mohr, Stephen D. Mikolajczyk, Harry J.Linton, Cindy L. Evans, Harry G. Rittenhouse and Alan W. Partin

UROLOGY, 64: 1160-1164, 2004

Bülent Akduman

Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Özet

Amaç: Serbest PSA oranı %15'den az olduğunda pro PSA ve benign PSA (BPSA) olarak adlandırılan serbest PSA subformlarının klinik kullanımını araştırmak. Serbest PSA oranı prostat kanserinin erken tanısında duyarlılığı devam ettirirken PSA'nın özgüllüğünü önemli oranda arttırmaktadır. Düşük serbest PSA oranı artmış kanser riskini işaret ederken serbest PSA oranı %15'den az olan erkeklerin sadece %30-50'sinin biyopsisinde kanser tespit edilmektedir.

Metod: Prostat Kanseri Erken Tanı Araştırma Programı'na prospektif olarak katılmış serbest PSA oranı %15'in altında olan 161 erkeğin arşivlenmiş serumları çalışmaya dahil edildi. Toplam PSA, serbest PSA, proPSA ve BPSA düzeyleri her örnek için ölçüldü.

Bulgular: Ortalama toplam PSA 6.1 ng/mL (1.8-24.0) idi. Çalışma grubunun ortalama yaşı 62 ± 7 idi. Prostat kanseri 161 erkeğin 66'sında (%41) tespit edildi. ROC eğrisinin altında kalan alan toplam PSA için 0.51, serbest PSA oranı için 0.54 idi. BPSA ve proPSA/BPSA kanser tanısını tek başına serbest PSA oranına kıyasla arttırdı; bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). proPSA/BPSA için ROC eğrisi altında kalan alan 0.72 idi ve %90 oranında duyarlılığa ve %46 oranında özgüllüğe sahipti.

Sonuçlar: Bizim erken sonuçlarımız serbest PSA oranı çok düşük olan (%15'in altında) proPSA/BPSA oranının kanser ayırımında daha büyük bir keskinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle düşük PSA oranlarında daha iyi klinik kullanım sağlamaktadır.

Bu çalışmada prostat kanseri riski yüksek olan hastalarda serbest PSA'yı oluşturan formlardan proPSA, BPSA ve proPSA/BPSA'nın klinik kullanımını araştırılmıştır. Bu amaçla, serbest PSA oranı %15'in altında olan benzer yaş grubunda, toplam PSA ve serbest PSA oranları farklılık göstermeyen 66 prostat kanserli ve 95 BPH'lı hastanın arşivlenmiş serum örnekleri tekrar değerlendirilmiş ve proPSA, BPSA, proPSA/BPSA düzeyleri saptanmıştır. Test edilen tüm parametreler için ROC eğrileri çizilmiş, eğri altında kalan alanlar, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Kanser tespit edilen grup ile kanser tespit edilemeyen grup arasında serum toplam PSA, serbest PSA oranı ve proPSA oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Prostat volümü kanserli grupta istatistiksel olarak daha küçük olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Kanser olmayan grupta BPSA yüksek bulunurken ($p <$

0.001), kanserli grupta proPSA/BPSA yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). ROC eğrisi altında kalan alan toplam PSA için 0.51 ($p > 0.05$), serbest PSA oranı için 0.54 ($p > 0.05$), proPSA için 0.55 ($p > 0.05$), BPSA için 0.72 ($p < 0.001$) ve proPSA/BPSA için 0.72 ($p < 0.001$) olarak tespit edilmiştir. proPSA/BPSA için eşik değeri olarak 0.61 alındığında %90 oranında duyarlılık ve %46 oranında özgüllük saptanmıştır. Tek başına BPSA düzeyi incelendiğinde ise %90 duyarlılığa karşılık gelen özgüllük %20 olarak hesaplanmıştır.

Yorum

Prostat kanseri tanısında devrim niteliğinde kabul edilen PSA'nın kansere özgül bir gösterge olmaması, özellikle gri bölge olarak tanımlanan 4.0-10.0 ng/mL aralığında gereksiz yapılan biyopsilere neden olmaktadır. Bu aralıkta PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için kullanılan parametrelerden günümüzde en yaygın olarak kullanılan serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranıdır. Bu oranın düşük olması kanser lehine değerlendirilirken yüksek olması kanser dışı etyolojileri akla getirmektedir. Seçilen eşik değerine bağlı olarak değişmekle beraber çok düşük eşik değerleri kullanılsa dahi bir grup hastaya gereksiz yere biyopsi yapılmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar gerek PSA'nın gerekse serbest PSA oranının özgüllüğünü arttırmaya, diğer bir deyişle gereksiz yapılan biyopsi sayısını azaltmaya yönelik olmaktadır. Son yıllarda serbest PSA'nın subformlarının tespit edilmesiyle bu alanda ümit verici sonuçlar elde edilmektedir.

Serbest PSA günümüz yöntemleriyle tespit edilebilen 3 komponentten oluşmaktadır. Bunlar değişik oranlarda bulunan proPSA, BPSA ve inaktif PSA'dır. Kanserli olgularda proPSA'nın oranı artarken BPSA ve inaktif PSA'nın oranları düşmektedir. BPH'lı olgularda ise transisyonel zondan üretilen BPSA artarken proPSA oranı düşüş göstermektedir (1). proPSA'nın serum PSA düzeyleri 4.0-10.0 ng/mL olan hastalarda prostat kanseri tanısında özgüllüğü arttırdığı gösterilmiştir (2). Yine Catalona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum PSA düzeyi 2.0-10.0 ng/mL olan hastalarda proPSA'nın kanser tanısını arttırdığı, özellikle 2.0-4.0 ng/mL aralığında yararlı olduğu bildirilmiştir (3). Johns Hopkins grubu tarafından yapılan mevcut çalışmada ise muhtemelen hasta se-

çimine bağılı olarak (düşük serbest PSA oranı olan hastalar seçilmiş) proPSA değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Diğer taraftan, proPSA/BPSA ve BPSA'nın klinik kullanımının anlamlı olabileceği bildirilmektedir.

Mevcut çalışmada seçilen grup prostat kanseri açısından yüksek riskli hastalardan oluşmaktadır. Serbest PSA düzeyi %15'in altında olan bir grup hastaya gereksiz olarak biyopsi yapıldığı doğrudur. Ancak burada temel endişe gereksiz yapılan biyopsi sayısını azaltmak değil kanser tanısını atlamamak olmalıdır. Grupların yaş ve toplam PSA düzeyleri dikkatle incelendiğinde genç ve yüksek toplam PSA düzeyine sahip hastaların da gruba dahil edildiği gözlemlenmektedir. Dolayısıyla, testin özgüllüğünü arttırmak amaçlanıyorsa alt grup analizleri dikkatle yapılmalı, nispeten yaşlı ve düşük toplam PSA düzeyine sahip hastalar üzerinde durulmalıdır. Klinik uygulama açısından bir yargıya varmadan önce mevcut testlerin daha geniş serilerde çalışılması ve mevcut

çalışmada elde edilen erken sonuçların teyid edilmesi gerekmektedir.

Serum PSA düzeyinin yanısıra serbest PSA, proPSA ve BPSA'nın birlikte çalışılmasının getirdiği maliyet dikkatle analiz edilmelidir. Klinik kullanıma geçmeden önce bu testlerin istemi aşamasında sınırlamalar getirilmelidir. Ne yazık ki özellikle Üroloji dışı branşlar tarafından serum PSA düzeyi 1.0 ng/mL'nin altında olan bir çok hastadan serbest PSA'nın istendiğini gözlemlemekteyiz. Sınırlama getirmeksizin bu testlerin istenmesi maliyeti arttırmının yanında hastalar arasında gereksiz endişelere yol açabilecektir.

Kanserli ve kanser dışı olguların tümünü tanımlayabilen, tanımladığı kanserin klinik önemi ve yayılımını gösterebilen, tedavi sonrası nükseleri tespit edebilen test ideal test olarak tanımlanabilir. Hedef, tıp ve teknolojideki gelişmeler ışığında ideal testin geliştirilmesidir. Mevcut çalışma hedefe giden yolda bir basamak olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al. Proenzyme PSA for early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/mL total PSA range: preliminary analysis. *Urology*. 2003; 61: 274-276.
2. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, et al. Evaluation of pro-PSA for early detection of prostate cancer in men with a total PSA range of 4.0-10.0 ng/mL. *J Urol*. 2003; 170: 723-726.
3. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum proPSA improves cancer detection compared to free and complexed PSA in men with PSA values from 2 to 4 ng/nL. *J Urol*. 2003; 170: 2181-2185.