

Prostat kanseri tanısında PSA alt tipleri

Dr. Sinan Sözen, Dr. Serhat Gürocak, Dr. Cenk Acar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

1980'li yılların ikinci yarısından itibaren klinik kullanıma girmesiyle, Prostat Spesifik Antijen (PSA), prostat kanseri erken tanısında, yapılan tedavinin izleminde ve hastalığın evrelendirilmesinde çok büyük katkılar sağlamıştır. Halen günümüzde en çok kullanılan tümör belirleyicisidir ve literatürde binlerce araştırmaya konu teşkil etmiştir. Prostat kanserine yönelik bunca faydasına rağmen, PSA'nın kansere değil de organa spesifik olması, bu belirtecin kullanımında özgüllüğüne ait çeşitli kısıtlamalar meydana getirmektedir. 1989 yılında Myrtle ve Ivor (1) PSA'nın normal referans aralığını 0-4.0 ng/ml olarak tanımlamışlar ve daha sonrada Catalonia ve arkadaşları (2) PSA'nın 4.0 ng/ml üzerinde olduğu olgularda prostat biyopsisi yapılması gerekliliğini belirtmişlerdir. O günden bu güne PSA'nın referans aralıklarında değişiklikler meydana gelmiş ve özellikle PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığında da önemli oranda prostat kanseri saptanabileceği gösterilmiştir (Tablo 1). Ancak özellikle "gri zon" olarak tabir edilen PSA 4.0-10.0 ng/ml aralığında ve son yıllarda ülkemizde de biyopsi için sınır değer olarak kabul edilmeye başlanan PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığında da hastaların %20-25 kadarına prostat kanseri tanısı konurken, %75-80 civarında gereksiz biyopsi yapıldığı görülmektedir. Başka bir açıdan bakıldığında, literatürde parmakla rektal incelemesi (PRI) normal olan olgularda biyopsi sonuçlarının pozitif prediktif değerleri %12-32 arasında değişmektedir (3,4). PSA'nın prostat kanseri tanısındaki etkinliğini, doğruluk yüzdesini artırmak ve lüzensuz biyopsi sayısını azaltmak günümüze kadar bir çok çalışmaya konu olmuştur.

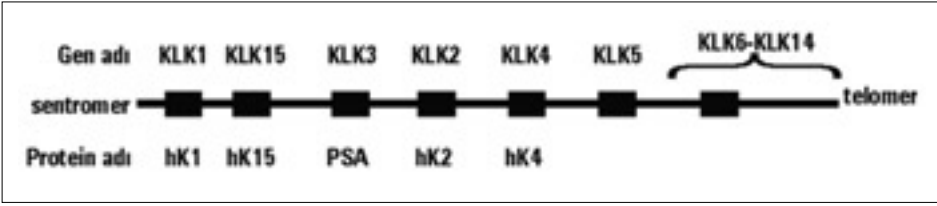
PSA dansitesi (PSAD), Transizyonel Zon PSA Dansitesi (TZPSAD), PSA velositesi, yaşa bağlı PSA ve serbest/total PSA oranları; PSA'nın özgüllük ve etkinliğini artırmaya yönelik çalışmalarda ortaya atılmış, denenmiş ve bir ölçüde başarılı olmuş PSA türevleridir (5-10). İlk çalışmalarda, PSAD'nin 0,15'in üzerinde olmasının prostat kanseri lehine olduğuna dair veriler elde edilmişse de, prostat boyutundaki, şeklindeki ve epitelyal-stroma oranındaki vakalara özgün değişiklikler bu PSA türevlerinin

güncel kullanımı kısıtlamıştır (6). PSAD için 0,15 değeri referans değer olarak alındığında kanserlerin %50'sinin kaçırılabilceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (11). PSA hızı (velositesi), özgüllüğü artırmak amacı ile diğer bir PSA türevi olarak zaman içinde kullanılmıştır. PSA'nın 10.0 ng/ml'nin altında olduğu olgularda, yılda 0,75 ng/ml üzerindeki artışlar %72 duyarlılık, %95 özgüllük ile prostat kanseri varlığını öngördüğü gösterilmiştir (7). PSA'nın artışına neden olabilecek malignite dışı etmenlerin varlığı (BPH, prostatit vs.) ve velosite tayini için önceki PSA değerinin bilinmesi gerekliliği, bu PSA türevinin güncel kullanımını sınırlandıran başlıca etmenlerdir. Diğer PSA türevlerinden TZPSAD ve yaşa spesifik PSA değerleri de benzer nedenlerle kullanımını büyük ölçüde yitirmiş PSA türevleridir (12,13).

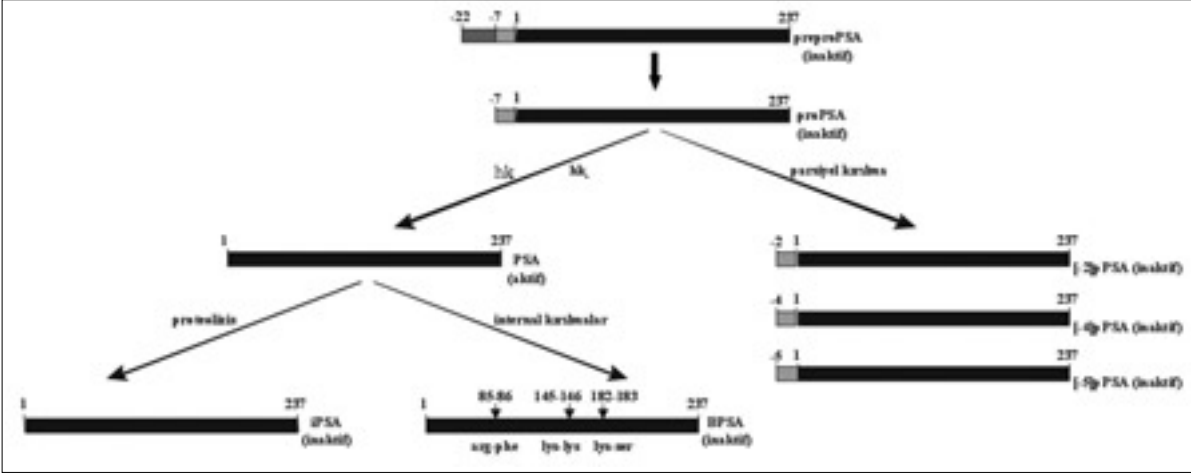
Günümüzde prostat hastalıklarının benign/malign ayırımında en çok kullanılan PSA türevi serbest/total PSA oranıdır (s/T PSA). s/T PSA oranı aynı zamanda güncel olarak kullanılmaya başlanan diğer PSA alt tiplerinin araştırılmasının temelini oluşturmaktadır. Tablo 2'de görüldüğü gibi s/T PSA oranı belirli duyarlılık değerlerinde özgüllüğü artırarak gereksiz biyopsi sayılarını azaltabilmektedir (13-21). Bu çalışmalara genel olarak göz atıldığında s/T PSA oranları için %14-25 arasında referans değerler kabul edildiği takdirde, %95 duyarlılığa karşın %40'lara varan özgüllük değerleri elde edilebilmektedir. Gri zonda özgüllükte görülen bu iyileşmeler, PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığında da olumlu sonuçlar ile karşımıza çıkmaktadır. Dokuzyüzondört tarama hastasını kapsayan bir çalışmada s/T PSA oranı %27 olarak alındığında %90 duyarlılık ile %28 özgüllük elde edilebilmiştir (22) ve tüm diğer PSA türevlerinden (PSAD, TZPSAD, velosite) daha efektif bulunmuştur. Aynı çalışmanın PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığındaki hasta grubunda s/T PSA oranı %95 duyarlılık, %29,5 özgüllük ile yine tüm diğer parametrelerden üstün bulunmuştur. Ancak tüm bu olumlu sayılabilecek sonuçlara rağmen, s/T PSA oranı klinisyenlere tek başına yeterli sonuçlar vermemiş olacak ki, çeşitli PSA türevlerinin kombine kullanımları zaman içinde gündeme gelmiştir. Özen ve arkadaşları (23) gri zonda bulun 134 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, referans değerler PSAD için 0,18 ve s/T PSA oranı için 0,21 alındığında %90 duyarlılıkta %55 özgüllük sağlamışlardır. s/T PSA oranının rutin klinik kullanımını kısıtlayan ve s/T PSA oranını etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlardan birincisi serbest PSA'nın stabilitesini erken dönemde yitirmesidir (24). Serbest PSA eğer hastadan kanın alındığı ilk 8 saat içinde bakılmayacak ise stabilitesinin sağlanması açısından -20 ° C'de saklanma şartı vardır (24). Diğer bir husus ise, prostat manipulasyonlarından sonra (PRI, biyopsi, üretral girişim vs.) serumda artan TPSA'nın ana nedeni sPSA'da-

Tablo 1. PSA değerine göre biyopsilerde kanser bulunma olasılığı

PSA (ng/ml)	Kanser saptanma olasılığı (%)
<2.5	<2
2.5-4.0	~18
4.0-10.0	~25
>10	~67



Şekil 1. İnsan doku kallikrein ailesi



Şekil 2. PSA biyosentezi ve PSA alt tiplerinin oluşumu

ki artışıdır. Dolayısıyla eğer bir hastada s/T PSA oranı kullanılması planlanıyorsa, bu ancak manipulasyondan 48-72 saat sonraya bırakılmalıdır (25). Bunlara ilaveten s/T PSA oranı prostat hacimlerine göre değişiklikler göstermektedir. Prostat hacimlerine göre değişik referans değerler önerilmekte, bu da s/T PSA oranının günlük kullanımını kısıtlamaktadır. %95 duyarlılıkta prostat kanseri saptayabilmek için küçük prostatlarda %14, büyük prostatlarda %25 referans değerlerinin kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (12). Prostat hacim büyüklükleri ile değişen referans değerleri aynı zamanda sPSA'nın ölçümünde kullanılan kitin özelliğine göre de farklılık göstermektedir (26).

PSA türevlerine ait saymaya çalıştığı-

mız bütün bu olumsuzluklar, PSA biyosentezindeki bilgilerimizin artması ve yeni PSA alt tiplerinin güncel kullanıma girmeye başlamasıyla giderilmeye çalışılmakta ve günümüz prostat kanseri çalışmaları için yeni bir ufuk açmaktadır.

PSA BİYOSENTEZİ

PSA, 19. kromozomun kısa kolunda lokalize (19q13,4) insan doku kallikrein ailesinin bir üyesidir (27). Önceleri kallikreinler, yüksek molekül ağırlıklı proteinleri biyoaktif peptitler olan kininlere çeviren serin proteazlar olarak bilinmekteydi. Bugün için kallikrein ailesi plazma ve doku kallikreinleri olarak ikiye ayrılmakta ve plazma kallikreinleri (Fletcher faktör veya KLKB1) 4. kromozomda yer almaktadır. Plazma kallikreinlerinin başlıca gö-

revi yüksek molekül ağırlıklı kininojenlerden bradikinin sentezini sağlamaktır. Doku kallikreinlerinden benzer enzimatik aktiviteyi gösteren sadece pankreatik-renal kallikrein olarak da bilinen hK1'dir. İnsan genom çalışmalarının tamamlanmasını takiben doku kallikreinlerinin 15 üyesi tanımlanmıştır. Bu 15 üye (hK1-hK15) %40-80 oranında birbirine benzer ağırlıkta ve homoloji göstermektedir. hK3 (PSA), hK4 ve hK2 birbirine ardışık olarak lokalize olduğu görülmekte ve androjen regülasyonu altında primer olarak prostattan eksprese olmaktadır (Şekil 1) (27,28). PSA preproPSA olarak sentezlendikten sonra sekretuar epitelden lümeneye 244 aminoasit içeren proPSA olarak sekrete olur (Şekil 2). Takiben proPSA N-terminal kısmından arginin ile izolösin arasından hK2 ve kısmen de hK4 tarafından yıkılarak 237 aminoasitlik PSA oluşur (aktif enzim). Eğer bu kırılmalar kısmi olursa proPSA'nın üç formu, "[-2] pPSA, [-4] pPSA ve [-5] pPSA" oluşur. Bu üç formun özellikle iki tanesi "[-2] pPSA ve [-4] pPSA" hK2 ve hK4'ün etkisine direnç göstererek lümeninde stabil ve inaktif olarak kalmaktadır. Aktif PSA lümeninde ya proteolize uğrayarak inaktifleşir ve intakt PSA (iPSA) oluşur ya da üç bölgeden internal kırılmalara uğrayarak inaktif PSA (BPSA) oluşur (Şekil 2) (29,30,31). Oluşan PSA alt tipleri periferik dolaşıma geçerek serumda belli oranlarda bulunurlar. PSA'nın aktif formu kana difüze olduğunda (serumda ölçülebilen PSA'nın

Tablo 2. Prostat kanseri tanısında serbest / total PSA

Referans	PSA aralığı (ng/ml)	s/t PSA (ROC=EAA)	s/t PSA referans değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Partin ¹⁶	4.0-10.0	0.612	0.25	95	20
Catalona ¹⁵	4.0-10.0	0.72	0.25	95	20
Horninger ²¹	2.5-10.0	-	0.20	100	55
Vessella ¹⁷	4.0-10.0	0.762	0.10	95	25
Basso ¹⁸	-	-	0.22	95	58
Veltri ¹⁹	2.0-20.0	0.727	0.21-0.25	89	30
Kuriyama ²⁰	4.0-10.0	0.745	0.25	90	19
			0.16	85	57

ROC: Receiver Operating Characteristic Curve
EAA: Eğri Altında Kalan Alan
s/t PSA: Serbest/total PSA

“...Günümüzde prostat hastalıklarının benign/malign ayırımında en çok kullanılan PSA türevi serbest/total PSA oranıdır (s/T PSA). s/T PSA oranı aynı zamanda güncel olarak kullanılmaya başlanan diğer PSA alt tiplerinin araştırılmasının temelini oluşturmaktadır. Tablo 2’de görüldüğü gibi s/T PSA oranı belirli duyarlılık değerlerinde özgüllüğü artırarak gereksiz biyopsi sayılarını azaltabilmektedir...”

%70-90’ı) proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturur (bağlı PSA= complexed PSA). Bağlı PSA’nın serumda ölçülebilen kısmı α 1-antikimotripsin ile kompleks yapmış formudur. α 2-makroglobulin ile bağlı olan PSA tamamen bu molekül tarafından çevrelendiğinden ölçülemez. Diğer üçüncü bağlı PSA formu ise α 1-antitripsin ile kompleks oluşturan formdur ki serumda çok az miktarda bulunur. Bu PSA alt tiplerinin benign (BPH) ve malign durumlarda periferik kanda farklı oranlarda görülmesi prostat glandının bazal hücrelerinin ve bazal tabakasının kanserli olgulardaki dekstrüksiyonu ile açıklanabilir (Şekil 3). BPH’lı olgularda, bazal hücreler ve bazal membran intakt olduğundan PSA biyosentezi ve sonraki aşamalar lüminal yapı içerisinde normal döngüsünde devam edeceğinden periferik difüze olan alt tipler aktif PSA (serumda bağlı PSA=complexed PSA) ve sPSA’nın benign formlarıdır (iPSA ve BPSA) (Şekil 3). Kanserli durumlarda ise bazal hücre ve bazal membran dekstrüksiyonuna bağlı olarak PSA’nın lüminal yapı içerisinde döngüsü bozulacağından, periferik olarak bağlı PSA (complexed PSA=cPSA) ve sPSA’nın malign formu olan proPSA (özellikle daha stabil olan [-2] pPSA ve [-4] pPSA) artacaktır

Tablo 3. Prostat kanseri tanısında cPSA

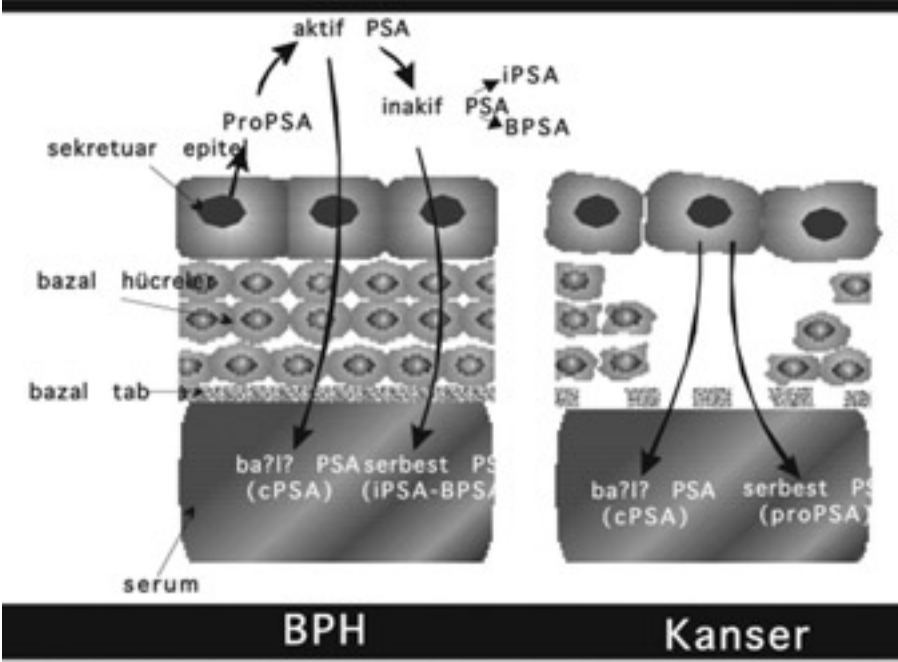
Referans	Analiz	%90 Duyarlılıkta Özgüllük	%95 Duyarlılıkta Özgüllük
Brawer ³²	TPSA	25	22
	s/t PSA	26	16
	cPSA	34	27
Brawer ²⁶	TPSA	28	18
	s/t PSA	31	23
	cPSA	32	24
Croal ³⁷	TPSA	52	43
	s/t PSA	54	52
	cPSA	60	57
Jung ³⁸	TPSA	18	-
	s/t PSA	55	-
	cPSA	25	-
Maeda ³⁹	TPSA	24	13
	s/t PSA	18	18
	cPSA	27	25
Sokoll ⁴⁰	TPSA	40	35
	s/t PSA	-	-
	cPSA	42	37
Stamey ⁴¹	TPSA	12	4
	s/t PSA	47	29
	cPSA	14	10
Sözen ⁴²	TPSA	15	6
	s/t PSA	8	6
	cPSA	18	9
Djavan ³³	TPSA	14	4
	s/t PSA	27	8
	cPSA	20	9

(Şekil 3). PSA biyosentezindeki bu bilgiler ışığında yeni PSA alt tiplerinin serumda ölçülebilmesi mümkün kılınmış ve prostat kanseri tanısında güncel kullanıma girmeye başlamışlardır.

Bağlı PSA (complexed PSA)

Brawer ve arkadaşlarının 1998 yılındaki cPSA’yı irdeleyen orijinal çalışmasını takiben (32), diğer bir çok çalışma da cPSA’nın prostat kanserli olgulardaki önemini göstermiştir (33-35). Brawer ve arkadaşları (32) cPSA’nın prostat kanseri tanısında doğruluk oranının total PSA’ya nazaran daha yüksek olduğunu belirttikleri gibi, %95 duyarlılığa karşın cPSA’nın %27 özgüllük değerine sahip olduğunu saptamışlardır. Literatür incelendiğinde cPSA’nın s/T PSA’ya olan üstünlüğünü gösteren çalışmalara ilaveten azda olsa bunun aleyhine olan çalışmalar da mevcuttur (Tablo 3). Acaba, prostat kanseri tanısında, tümör belirteçleri ile ilgili olarak, cPSA, istenilen noktaya bizi getirdi mi? Bir çok çalışmaya göre s/T PSA’dan dahi tek başına üstünlüğü olmasına rağmen, yeterli bulunmamış olacak ki,

cPSA’ya bağlı hacim dayalı parametrelerin incelenmesi yapılmaya başlanmıştır. Djavan ve arkadaşlarının (33) çalışmasında %90 duyarlılıkta cPSAD’nın 0,06’lık referans değeri %21 özgüllük sağlamaktayken, Sözen ve arkadaşlarının (42) çalışmasında cPSAD’nın 0,06’lık referans değeri %90 duyarlılık, %35 özgüllük sağlamaktadır. Aynı çalışmada diğer önemli bir bulgu, cPSAD’nin küçük prostatlarda (total volüm < 45 cc veya transizyonel zon volümü < 26cc) daha efektif olmasıdır. Bu bulgu transizyonel zon volümünün artmasıyla, kana karışan serbest PSA formlarının (iPSA ve/veya BPSA) rölatif olarak artması, ölçülecek olan cPSA’nın rölatif olarak azalması dolayısıyla efektifitesinin kaybı ile açıklanabilir. Son olarak Partin ve arkadaşları çok merkezli çalışmalarında %80-95 duyarlılık elde edilebilmek için cPSA’nın referans değerlerinin 1,5-8,3 ng/ml arasında değiştiğini belirtmişler ve bu sonuçların total PSA’ya oranla %10 daha fazla özgüllük gösterdiğini saptamışlardır. cPSA 2.2 ng/ml referans değerinde %85 duyarlılık ve %35 özgüllük göstermektedir (43). PSA 2,5-



Şekil 3. BPH ve kanserli olgularda serumda görülen PSA alt tipleri

4.0 ng/ml aralığında cPSA ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ise cPSA ve derivatiflerinin gerek PSA türevlerine ve gerekse s/T PSA oranına bir üstünlük göstermediği saptanmaktadır (Tablo 4). Parsons ve arkadaşlarının (45) çalışmasında cPSA'nın total PSA'ya belirgin bir üstünlüğü görülmektedir. PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığında olan hasta grubunda cPSA'nın 2,3 ng/ml referans değeri %95 duyarlılığa karşın %20,1 gibi bu grup hasta için önemli sayılabilecek bir özgüllüğe sahiptir. Bizim çok merkezli çalışmamızda (42) bu grup hasta için, PSA, cPSA, ve s/T PSA'nın eğri altında kalan alanı (EAA) sırasıyla 0,48, 0,54 ve 0,68 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi her üç parametre de yeterli bir etkinliğe sağlayamamaktadır. cPSAD ve PSAD için EAA ise 0,795 gibi, bu grup hastada önemli sayılabilecek bir düzeyde bulunmuştur. Ne var ki, cPSA bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak diğer PSA türevlerine önemli bir üstünlük sağlamamaktadır.

cPSA'dan bu bilgiler ışığında gelecekte neler bekleyebiliriz? Öncelikle tek başına değerlendirildiğinde, PSA'nın 4.0 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda, eğer hacim parametreleri de (cPSAD ve/veya TZcPSAD) göz önüne alınırsa, hem total hem de s/T PSA'ya göre bir üstünlüğü mevcuttur. Ayrıca tek bir parametre olarak çalışılacağından s/T PSA'ya göre fiyat ve zaman avantajı da bulunmaktadır. s/T PSA'ya göre diğer bir üstünlüğü ise daha stabil olmasıdır (24). Ancak PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığında ise aradığımız sonuçları göstermemektedir.

Serbest PSA alt tipleri (proPSA- BPSA)

Günümüze kadar yapılmış çeşitli çalışmalar prostat kanserli olguların serumlarında proPSA'nın arttığını göstermiştir (46-48). Özellikle daha stabil olan proPSA formları "[2] pPSA ve [4] pPSA" başta olmak üzere prostat kanserli olguların serumlarındaki serbest PSA'nın %30'unu proPSA oluşturur (49). Literatürde proPSA'nın prostat kanseri tanısında öncelikli olarak diğer türevlerden üstün görüldüğü nokta, düşük PSA seviyelerindeki (PSA 2,5-4.0 ng/ml) gösterdiği etkinliktir (50,51). Catalona ve arkadaşlarının (51) çalışmasında [2] pPSA/sPSA oranı (%

pPSA), PSA 2.0-4.0 ng/ml aralığında %90 duyarlılıkta %19 özgüllük göstermektedir. Yine aynı çalışmada, PSA 4.0-10 ng/ml aralığında, %90 duyarlılıkta, % pPSA %31 özgüllük gösterirken, s/T PSA %20, cPSA ise %19 düzeyinde bir özgüllük göstermektedir (51). Bahsedilen çalışmada belirtilmesi gereken önemli bir nokta, pPSA'nın, cPSA'dan üstünlüğü ancak serbest PSA ile kombine edildiği zaman ortaya çıkmasıdır ki, bu da iki PSA türevinin de (pPSA ve sPSA) bu grup hastada çalışılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. % pPSA'nın bir diğer üstünlüğü, agresif ve ekstrasüpler yayılım yapmış tümörleri daha iyi tespit edebilmesidir (52). PSA 2.0-4.0 ng/ml aralığında % pPSA için %1,8'lik referans değeri %90 duyarlılıkta tüm kanserleri saptarken; ekstrasüpler tümörlerle, Gleason ≥ 7 tümörlerin hemen tamamını tanıyabilmektedir (52). Bu seviyede gösterdiği özgüllük ise %19'dur. PSA 4.0-10 ng/ml aralığında ise %pPSA %31'lik özgüllük seviyesine sahipken, Gleason ≥ 7 tümörlerin 34/35'ünü, ekstrasüpler tümörlerin de 29/31'ünü gösterebilmektedir (52). Düşük PSA seviyelerinde % pPSA gerek yüksek özgüllük seviyesi ve gerekse daha agresif tümörleri tanıyabilmesi özelliğinden dolayı, prostat kanserinin erken tanısında PSA'ya ciddi bir alternatif olarak gösterilmektedir.

PSA'nın seminal plazmada degrade olmuş inaktif şekline BPSA denmektedir (53-55). BPSA kanserli dokuda hemen hiç görülmezken, BPH nodüllerindeki primer PSA türevidir (56). Serumdaki BPSA değeri ile, prostat kanseri ve BPH arasında ciddi bir ayırım yapılamamasının başlıca ne-

Tablo 4. PSA 2.5-4.0 ng/ml Aralığında cPSA

Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)			
	Lein ³⁵	Okihara ⁴⁴	Horninger ²¹	Parsons ⁴⁵
PSA				
95	4	4	-	9,8
90	6,8	15	17	11,1
85	11,0	26	20	25,1
80	13,6	31	33	-
cPSA				
95	1	4	-	20,1
90	4	14	20	25,6
85	16,9	25	34	32,5
80	18,6	32	40	-
s/t PSA				
95	6	17	-	-
90	12,7	31	23	-
85	19,5	34	35	-
80	29,6	43	37	-

“...Türkiye’deki durum ABD’dekinden farklı olmakla beraber, bizde de daha spesifik bir tümör belirtecine daha öteden beri ihtiyaç duyulmaktadır. Biz prostat kanserini biyopsi serilerimizde önceden de az yakalıyorduk (23), şimdi de benzer şekilde düşük oranlarda saptayabiliyoruz (42). Ankara çok merkezli çalışmalarında PSA 4.0-10.0 ng/ml aralığında prostat kanseri saptama oranı %13-15’ler düzeyinde iken (42), PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığında ise kanser saptama oranımız %12,5 düzeyinde kalmaktadır (59). Bu çok merkezli çalışmalar bizim hastalarımıza %85’ler düzeyinde lüzumsuz biyopsi yaptığımızı göstermektedir. Dolayısıyla farklı nedenlerle ABD ile bizim yeni prostat kanser belirteçlerine acilen ihtiyacımız vardır...”

deni her iki histopatolojik durumunda aynı hastada varolabilmesidir. Ancak pPSA ile kombine kullanımı bu yönde bir avantaj sağlayabilmektedir (49). BPSA’nın gelecekte kullanım alanı BPH’nın medikal tedavisinin planlanması ve medikal tedavinin başarısının öngörülebilmesi yönünde olabilir. Bilindiği gibi total PSA’nın 1,4 ng/ml’nin üzerinde olan hasta grubunda finasterid tedavisi daha etkilidir (57). BPSA’nın transizyonel zonla olan yüksek özgüllük ilişkisi bu PSA türünün, epitelyal/stroma oranları ile kombine kullanımı BPH’nın medikal tedavisinde total PSA kullanımına nazaran daha büyük avantajlar sağlaması beklenmektedir.

SONUÇ

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) bir sağlık politikası olarak PSA ve PRL ile prostat kanseri taraması yapılması, son yirmi yılda ABD’de tanı alan prostat kanserli olguların çeşitli klinik parametrelerinde ciddi değişikliklere neden olmuştur. PRL’de nodül saptama oranı %91’den %17’ye, ortalama yaş 64’ten 59’a, serum PSA ortalaması 25’ten 8 ng/ml’ye, indeks (primer) kanser hacmi 5,3 cc’den 2,4 cc’ye düşerken, prostat hacim ortalaması ise 44cc’den 55cc’ye çıkmıştır (58). Bu tarama programı, ABD’de toplumda önceden varola gelen tanı konmamış prostat kanserli olguların belirlenip eradike olmalarını sağlamıştır. Artık ABD’de PSA ve PRL ile yeni oluşmakta olan prostat kanserli olgular tespit edilmeye çalışılmakta, bu da PSA’nın özgüllük oranında ciddi düşmelere neden olmaktadır. 1983-1988 yılları arasında tanı almış ve radikal prostatektomi yapılmış olguların serum PSA oranı; kanser hacmi, Gleason grade’i, prostat hacmi, seminal vezikül invazyonu, yaş ve kapsüller penetrasyon varlığı ile korelasyon gösterirken; 1999-2004 yılları arasında radikal prostatektomi yapılmış olguların aynı parametrelerden sadece prostat hacmi ile PSA arasında bir korelasyon mevcuttur (58). Başka bir deyişle ABD’de son beş yılda PSA, sadece BPH’lı olguların varlığını gösterebilmekte ve prostat kanseri ile ilişkisi son derece sınırlı kalmaktadır. Bu sonuçlar tabii ki bu derlemenin de konusu olan PSA alt tiplerinin üzerinde yaygın çalışmalara neden olmaktadır. Amaç prostat kanserine yeni bir tümör belirleyicisi bulmaktır.

Türkiye’deki durum ABD’dekinden farklı olmakla beraber, bizde de daha spesifik bir tümör belirtecine daha öteden beri ihtiyaç duyulmaktadır. Biz prostat kanserini biyopsi serilerimizde önceden de az yakalıyorduk (23), şimdi de benzer şekilde düşük oranlarda saptayabiliyoruz (42). Ankara çok merkezli çalışmalarında PSA 4.0-10.0 ng/ml aralığında prostat kanseri saptama oranı %13-15’ler düzeyinde iken (42), PSA 2,5-4.0 ng/ml aralığında ise kanser saptama oranımız %12,5 düzeyinde kalmaktadır (59). Bu çok merkezli çalışmalar bizim hastalarımıza %85’ler düzeyinde lüzumsuz biyopsi yaptığımızı göstermektedir. Dolayısıyla farklı nedenlerle ABD ile bizim yeni prostat kanser belirteçlerine acilen ihtiyacımız vardır. Bu konu ile ilgili yapılacak çalışmalar tahmin ediyoruz ki büyük bir merakla beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Myrtle J, Ivor L. Measurement of PSA in serum by two immunometric method. (Hybritech Tandem-R Tandem-E PSA). In: Catalona WH, Coffey DS, Karr JP, editors. Clinical aspects of prostate cancer: Assessment of new diagnostic and management procedures. New York. Elsevier; 1989;161-171
2. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. 1994 Dec; 152(6 Pt 1):2037-42.
3. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol. 1994 May; 151(5):1283-90.
4. Hammerer P, Huland P. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol, 151 (1): 99-102, 1994.
5. 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 Aug; 162(2):293-306.
6. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am. 1993 Nov; 20(4):653-63.
7. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, Brant LJ, Plato CC, Metter EJ, Chan DW, Fozard JL, Walsh PC. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer Res. 1992 Jun 15; 52(12):3323-8.
8. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, Jacobsen SJ, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. Br J Urol. 1995 Mar; 75(3):347-53.
9. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology. 1994 May; 43(5):601-6.
10. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. J Urol. 1995 Apr; 153(4):1160-3.
11. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol. 1994 Dec; 152(6 Pt 1):2031-6.
12. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology. 1996 Dec; 48(6A Suppl):55-61.
13. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. Urology. 2000 Aug 1; 56(2):255-60.
14. Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol. 1998 Jan; 159(1):5-12.
15. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-

- specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20; 279(19):1542-7.
16. Partin AW, Brawer MK, Subong EN, Kelley CA, Cox JL, Bruzek DJ, Pannek J, Meyer GE, Chan DW. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998 Jun; 1(4):197-203.
 17. Vessella RL, Lange PH, Partin AW, Chan DW, Sokoll LJ, Sasse EA, Crawford ED. Probability of prostate cancer detection based on results of a multicenter study using the AxSYM free PSA and total PSA assays. *Urology*. 2000 Jun; 55(6):909-14.
 18. Basso D, Fogar P, Piva MG, Navaglia F, Mazza S, Prayer-Galetti T, Castellucci E, Pagano F, Plebani M. Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: which is clinically effective and when? *Urology*. 2000 May; 55(5):710-5.
 19. Veltri RW, Miller MC. Free/total PSA ratio improves differentiation of benign and malignant disease of the prostate: critical analysis of two different test populations. *Urology*. 1999 Apr; 53(4):736-45.
 20. Kuriyama M, Kawada Y, Arai Y, Maeda H, Egawa S, Koshihara K, Imai K, Yamanaka H. Significance of free to total PSA ratio in men with slightly elevated serum PSA levels: a cooperative study. *Jpn J Clin Oncol*. 1998 Nov; 28(11):661-5.
 21. Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ, Fritsche HA, Lepor H, Taneja SS, Childs S, Stamey TA, Sokoll LJ, Chan DW, Brawer MK, Partin AW, Bartsch G. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. *Urology*. 2002 Oct; 60(4 Suppl 1):31-5.
 22. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, Marberger M. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology*. 1999 Sep; 54(3):517-22.
 23. Ozen H, Aygun C, Ergen A, Sozen S, Aki FT, Uygur MC. Combined use of prostate-specific antigen derivatives decreases the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001 Dec; 24(6):610-3.
 24. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Dua R, Dunn W, Mohr P, Wallerson G, Eisenberger M, Partin AW, Chan DW. Short-term stability of the molecular forms of prostate-specific antigen and effect on percent complexed prostate-specific antigen and percent free prostate-specific antigen. *Urology*. 2002 Oct; 60(4 Suppl 1):24-30.
 25. Haese A, Graefen M, Huland H, Lilja H. Prostate-specific antigen and related isoforms in the diagnosis and management of prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2004 Jun; 5(3):231-40.
 26. Brawer MK. Clinical usefulness of assays for complexed prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 2002 Feb; 29(1):193-203.
 27. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev*. 2001 Apr; 22(2):184-204.
 28. Yousef GM, Luo LY, Diamandis EP. Identification of novel human kallikrein-like genes on chromosome 19q13.3-q13.4. *Anticancer Res*. 1999 Jul-Aug; 19(4B):2843-52.
 29. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15; 21(2):383-91.
 30. Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov; 30(4):677-86.
 31. Mikolajczyk SD, Song Y, Wong JR, Matson RS, Rittenhouse HG. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? *Clin Biochem*. 2004 Jul; 37(7):519-28.
 32. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, Yeung KK, Allard WJ. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology*. 1998 Sep; 52(3):372-8.
 33. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, Dobronski P, Kaisary A, Marberger M. 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 Oct; 60(4 Suppl 1):4-9.
 34. Saika T, Tsushima T, Nasu Y, Kusaka N, Miyaji Y, Takamoto H, Takeda K, Uno S, Kumon H; Okayama Urological Cancer Collaborating Group. Prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin in patients with intermediate prostate specific antigen levels. *Cancer*. 2002 Mar 15; 94(6):1685-91.
 35. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, Luboldt HJ, Hammerer P, Stephan C, Klevecka V, Taymoorian K, Schnorr D, Recker F, Loening SA, Jung K. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol*. 2003 Oct; 170(4 Pt 1):1175-9.
 36. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, Goldblatt J, Smith C, Schwartz MK, Bruzek DJ, Morris DL, Sokoll LJ, Chan DW, Yeung KK, Partin AW, Allard WJ. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol*. 2000 May; 163(5):1476-80.
 37. Croal BL, Mitchell I, Dickie A, et al. Complexed PSA and complexed PSA/prostatic volume ratio in the diagnosis of prostatic carcinoma (abstract). *Clin Chem*, 1999,45(suppl);A108
 38. Jung K, Elgeti U, Lein M, Brux B, Sinha P, Rudolph B, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem*. 2000 Jan; 46(1):55-62.
 39. Maeda H, Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Okada T, Maekawa S. Complexed prostate-specific antigen and its volume indexes in the detection of prostate cancer. *Urology*. 1999 Aug; 54(2):225-8.
 40. Sokoll LJ, Cox JL, Bruzek DJ, et al. Clinical utility of complexed PSA (abstract). *Clin Chem*, 1998,44(suppl);A46
 41. Stamey TA, Yemoto CE. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol*. 2000 Jan; 163(1):119-26.
 42. Sozen S, Eskicorabci S, Kupeli B, et al. Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in man with total PSA between 2.5-20 ng/ml; results of a prospective multicenter study. *Eur Urol (baskida)*
 43. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*. 2003 Nov; 170(5):1787-91.
 44. Okihara K, Fritsche HA, Ayala A, Johnston DA, Allard WJ, Babaian RJ. Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml. *J Urol*. 2001 Jun; 165(6 Pt 1):1930-6.
 45. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU Int*. 2004 Jul; 94(1):47-50.
 46. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, Hill TM, Kumar A, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Saedi MS. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology*. 1997 Nov; 50(5):710-4.
 47. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, Wheeler TM, Slawin KM. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res*. 2000 Feb 1; 60(3):756-9.
 48. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res*. 2001 Feb 1; 61(3):957-62.
 49. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med*. 2003 Jun; 52(2):86-91. Review.
 50. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Mangold LA, Mohr P, Bartsch G, Klocker H, Horninger W, Partin AW. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology*. 2003 Feb; 61(2):274-6.
 51. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amir Khan A, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *JUrol*. 2003 Dec; 170(6 Pt 1):2181-5.
 52. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Horninger W, Klocker H, Mikolajczyk SD. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol*. 2004 Jun; 171(6 Pt 1):2239-44.
 53. Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: purification and characterization. *J Urol*. 1997 Jun; 157(6):2166-70.
 54. Zhang WM, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman UH. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem*. 1995 Nov; 41(11):1567-73.
 55. Nurmikko P, Vaisanen V, Piironen T, Lindgren S, Lilja H, Pettersson K. Production and characterization of novel anti-prostate-specific antigen (PSA) monoclonal antibodies that do not detect internally cleaved Lys145-Lys146 inactive PSA. *Clin Chem*. 2000 Oct; 46(10):1610-8.
 56. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Marks LS, Song W, Wheeler TM, Slawin KM. "BPSA," a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2000 Jan; 55(1):41-5.
 57. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, Melman A, Bracken RB, de Vere White R, Taylor A, Wang D, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology*. 1999 Oct; 54(4):662-9.
 58. 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 Oct; 172(4 Pt 1):1297-301.
 59. Irkilata L, Hailoğlu A, Eskiçorapcı S, Acar C, Sözen S, Baltacı S, Özen H. Parmakla rectal incelemesi normal ve PSA değeri 2.6- 4 ng/ml olan hasta grubunda prostat kanseri saptama oranı nedir? Çok merkezli prospektif Ankara çalışması. *Üroloji Bülteni (Baskıda)*.