

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN
PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN**PSA Etkinliğini Artırıcı Çabalar: PSA Dansitesi, PSA Hızı, Yaşa Özgü PSA, Serbest ve Kompleks PSA**

Efforts for Improving the Efficiency of PSA: PSA Density, PSA Velocity, Age-specific PSA, and Free and Complexed PSA

Ömer Kutlu¹, İsmail Türker Köksal²¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Trabzon²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Antalya

Özet | Abstract

Prostat spesifik antijen (PSA), 1994 yılından beri prostat kanserinin taramasında kullanılmaktadır. Her ne kadar PSA taraması önemli derecede organa sınırlı hastalık saptanmasında artışa sebep olsa da; PSA testinin prostat kanserinin saptanmasındaki sınırlı spesifitesi nedeniyle önemli orandaki prostat biyopsisi kanser tanısı almadan sonuçlanmaktadır. Gereksiz prostat biyopsilerini ve tanı maliyetlerini azaltmaya yönelik arayışlar devam etmektedir. Bu derleme, PSA seviyesini etkileyen faktörleri ve prostat kanseri tanısında PSA doğruluğunu artırmaya yönelik çabaları özetlemektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat biyopsi, prostat kanseri, prostat spesifik antijen

Prostate-specific antigen (PSA) has been used for prostate cancer screening since 1994. Although PSA screening has led to a significantly increased detection of organ-confined disease, a large proportion of prostate biopsies result in a lack of cancer detection because of the limited specificity of PSA testing on prostate cancer detection. There is still continuing research to reduce unnecessary prostate biopsy and the subsequent diagnostic costs. This review summarises the factors that influence PSA level and the efforts to enhance the accuracy of serum PSA for prostate cancer detection.

Key words: Prostate biopsy, prostate cancer, prostate-specific antigen

Giriş

Prostat spesifik antijen (PSA), 1986 yılında prostat kanserli hastaların takibinde kullanılmak amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır. Prostat kanserinin taramasında kullanımı ise 1994 yılında onaylanmıştır. PSA'nın kullanıma girmesi ile organa sınırlı hastalıkların tespitinde ve definitif tedavi uygulamalarında artış olmuştur. Prostat kanserinin PSA testi ile erken teşhis edilmesi, prostat kanserine bağlı ölümleri azaltmakla birlikte beraberinde tedaviye bağlı riskleri de getirmektedir. Ayrıca prostat kanserli hastaların bir kısmında tanı konulmamasının bu hastalarda prostat kanserine bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırmayacağı belirtilmektedir.(1) PSA, prostat kanseri tanısında değerli bir belirteç olmasına rağmen her zaman benign ve malign patolojileri ayırmada etkin değildir. Prostat kanseri tanısında düşük spesifite oranları, önemli miktarda kanserle sonuçlanmayan biyopsi endikasyonlarına neden olmaktadır. Gereksiz biyopsi oranlarını ve tanı maliyetlerini azaltmak için PSA'nın tanıda etkinliğini arttırmaya yönelik arayışlar devam etmektedir. Bu derlemede, PSA düzeyini etkileyen faktörler ve PSA'nın tanı aracı olarak duyarlılığını artırmaya yönelik yöntemler özetlenmiştir.

PSA Düzeyini Etkileyen Faktörler

Prostat spesifik antijen hem normal epitelden, hem de kanserli dokulardan seminal sıvı içine sekrete edilmektedir. Normal prostat yapısı PSA'yı gland içinde tutarken sadece küçük bir kısmı kan dolaşımına karışmaktadır. Dolaşımdaki PSA, serbest ve bağlı formlarda bulunur. Total PSA'nın %5-35'i serbest iken, %65-95'i ise proteaz inhibitörlerine bağlanarak kompleks formu oluşturmaktadır. Dolaşımdaki proteazlara bağlı PSA'nın katalitik aktivitesi bulunmamaktadır.(2)

Prostat spesifik antijen, prostata spesifik olmasına rağmen kansere spesifik olarak kabul edilmemektedir. Prostat yapısında bozulmalara yol açan patolojiler, ürolojik müdahaleler ve bazı fizyolojik durumlar serum PSA seviyesinde artışa neden olabilmektedir. PSA için en büyük sınırlama BPH ve prostat kanserindeki PSA düzeylerindeki örtüşmelerdir. PSA'nın çoğu prostatın hiperplazik transizyonel zonundan üretilmektedir. Transizyonel zondan kaynaklanan prostat kanserleri yüksek oranlarda PSA yükselmesine neden olmaktadır. PSA, küçük oranlarda periferik zondan da üretilmektedir ki bu bölge prostat kanserinin %80'inin kaynaklandığı bölgedir. Prostat kanserinde, PSA sentezinde artma yerine gerçekte PSA üretiminde hafif bir azalma olmaktadır.(3) Gleason derece 5 kanserler glandüler yapı

bozulduğundan dolayı Gleason derece 3 kanserlere göre daha az PSA üretmektedir.

Bakteriyel olsun veya olmasın prostatitler, PSA yükselmesinin önemli bir nedenidir ve PSA seviyesini 75 ng/mL düzeylerine kadar yükseltebilir.(3-5) Nadler ve arkadaşları (3), PSA seviyesi 4,0 ng/mL üzerinde olan 148 hastadan elde edilen biyopsi bulgularına göre subklinik prostatitin PSA seviyesinin artmasına katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bu nedenle pek çok hekim PSA tekrarından önce hastalarına antibiyotik tedavisi vermektedir.

Sistoskopi, prostat biyopsisi ya da transuretral rezeksiyon (TUR) gibi operasyonların PSA seviyesini etkilediği gösterilmiştir.(6) Prostat iğne biyopsi sonrası 2-4 hafta içinde PSA orjinal seviyelerine geri dönmektedir. Eğer biyopsi sonrası enfeksiyon gelişirse bu süre uzamaktadır. Üriner retansiyonlar da PSA seviyesini arttıran nedenlerden biridir. Üriner retansiyonun giderilmesinden sonraki 24-48 saat içinde PSA seviyesi %50 azalmaktadır. Serum PSA seviyesinde rektal muayene ile anlamlı değişiklik izlenmezken kuvvetli prostat masajı sonrası kısa sürede PSA düzeyi 2 kat artmaktadır. Bir dakikalık prostat masajından 30 dk sonra yapılan ölçümlerde total ve serbest PSA seviyelerinin kompleks PSA'dan daha fazla olmak üzere artışa neden olduğu gösterilmiştir.(7) Bu nedenle işlem öncesi PSA ölçümü önerilmektedir. Yine aşırı bisiklet kullanmanın PSA seviyesinde artışa neden olabileceğini ve etkilemediğini bildiren farklı raporlar da mevcuttur.(8, 9) Ejakülasyondan sonra 48-72 saat süreyle hafif düzeyde PSA seviyesinde yükselme (0,4-0,5 ng/mL) izlenebilmektedir.(10) Yüksek vücut kitle indeksine sahip erkeklerde daha düşük PSA konsantrasyonları tespit edilmiştir.(11, 12) Obez erkeklerdeki düşük PSA seviyeleri östrojenik etki ile ilişkilendirilmiş olup obez erkeklerde anlamlı kanserlerin maskelenebileceği belirtilmiştir.(11) Testosteron seviyesini etkileyebilecek medikasyonlar, LHRH agonistleri ve 5- α redüktaz inhibitörleri de PSA seviyesinde değişikliğe neden olmaktadır.

PSA Duyarlılığını İyileştirme

Başlangıçta prostat biyopsi endikasyonu için PSA eşik değeri 4,0 ng/mL olarak önerilmiştir. Bu değer 40 yaş üstü sağlıklı erkeklerin %97'sinde PSA seviyesi 4,0 ng/mL altında saptanmasına dayanarak kabul edilmiştir. Bu değerinin sensitivitesi %20 iken spesifitesi ise %94'tür.(13) PSA düzeyi 4,1-10 ng/mL arası gri zon olarak kabul edilmekte ve bu değerlerde prostat kanserini, BPH'den ayırmada güçlük yaşanmaktadır. Partin ve arkadaşları (14), PSA 4-10 ng/mL arasında bile radikal prostatektomi ile tedavi edilmiş hastaların %50'sinde ekstraprostatik uzanım olduğunu saptamışlardır. PSA düzeyi 10 ng/mL üzerinde bu oranın arttığı ve 20 ng/mL üzerinde hastaların %80'inde ekstraprostatik hastalık olduğu bildirilmiştir.

Prostat spesifik antijen aralığı 4-10 ng/mL arasındaki hastaların %75'inde kanser saptanmamaktadır. Bu aralıkta gereksiz biyopsileri azaltma arayışları mevcuttur. Yükselmiş

PSA değerlerinin yorumlanması için ileri sürülen PSA dansitesi, PSA hızı ve serbest/kompleks PSA gibi yaklaşımların, özellikle PSA değerlerinin 2,5-10 ng/mL arasında olan ve kanser tanısının zor olduğu hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir.

Serbest/total PSA

Serbest PSA (sPSA), prostat kanseri tanısında önemli belirleyicilerden biridir. Gri zondaki (4,1-10 ng/mL) düşük s/tPSA değerleri yüksek olasılıkla prostat kanserine bağlı PSA artışını düşündürmektedir. İmmunoassay tanı yöntemlerinin gelişmesinden sonra sPSA/tPSA oranlarının kanser hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır. Prostat kanserli hastalarda düşük s/tPSA değerlerinin daha agresif hastalıkla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.(15)

Braver ve arkadaşları (16), tPSA ve s/tPSA oranlarının sensitivitesinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, 4,11 ng/mL tPSA seviyesini %80 sensitif ve %35,6 spesifik, %19 eşik değerinde s/tPSA oranını %46 spesifitede saptamışlardır. 3,4 ng/mL seviyesinde tPSA düzeyini %90 sensitivitede ve %25,6 spesifitede, %24 eşik değerinde s/tPSA oranını %26 spesifik olarak bildirmişler. PSA 4-10 mg/mL arasındaki hastalarda eşik değer %25 kabul edildiğinde prostat kanserlerinin %95'ine teşhis konulabildiği %20 hastanın gereksiz biyopsiden korunabildiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada s/tPSA değeri %10'un altındaki erkeklerde %56 oranında prostat kanseri saptanmışken, oranı %25'in üstünde olan erkeklerde ise %25'in altında kanser saptandığı bildirilmiştir.(17)

Prostat kanseri ile BPH'ı birbirinden ayıracak kesin s/tPSA eşik değeri bulunmamakla birlikte yüksek eşik değerleri sensitiviteyi artırıp spesifiteyi azaltarak bazı kanserlerin gözden kaçmasına yol açabilmektedir.(18)

Kompleks PSA (cPSA)

Alfa-1 antikimotripsine bağlı PSA formu olan kompleks PSA (cPSA) düzeyinden teorik olarak s/tPSA'dan elde edilen spesifiteye benzer doğruluk öngörülmektedir. Stenman ve arkadaşları (19), prostat kanserli hastaların sPSA'dan daha fazla cPSA'ya sahip olduğunu rapor etmişlerdir. cPSA'nın tPSA ve s/tPSA'ya üstünlüğü tartışmalıdır.(20-22) Bayer Immuno-One® cPSA ölçüm yöntemi ile Tandem R® serbest ve total PSA ölçümlerini karşılaştırıldığı ve biyopsi sonucunda 75 hastada prostat kanseri saptanmış çalışmada, cPSA eşik değeri olarak 3,75 ng/mL, PSA eşik değeri olarak 4,0 ng/mL alındığında spesifite sırasıyla %48 ve %33 olarak saptanırken sensitivite sırasıyla %81 ve %83 olarak belirlenmiştir.(23) Gri zonda PSA seviyesine sahip hastalarda cPSA'nın tek başına kullanılması ile 36 hastadan 1'inin tanısı gözden kaçarken 34 biyopsiden ise kaçınılmıştır. Aksine s/tPSA yalnız başına kullanılması ile 1 kanser hastası gözden kaçarken, ancak 20 gereksiz biyopsi engellenenmiştir. cPSA'nın, total PSA düzeyi 2.0-4.0 ng/ml arasında olan erkeklerde kullanımı değerlendirme aşamasındadır ve

s/tPSA ile karşılaştırıldığında çelişkili veriler mevcuttur.(21, 24) cPSA'nın spesifiteyi arttırmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.(22, 25) Kompleks PSA prostat kanserli hastaların gözlenmesinde onay almış, ancak tarama için kullanımı rutin değildir.

% proPSA ve % [-2]proPSA

Dolaşımdaki sPSA, proPSA, benign PSA (BPSA) ve intakt PSA (iPSA) olarak üç farklı formda bulunmaktadır. PSA, başlangıçta proPSA olarak üretilmektedir ve inaktif olan bu form, prostat kanserli hastalarda artmış oranlarda bulunmuştur.(26) Catalona ve arkadaşları (27) tPSA değeri 2,0-4,0 ng/mL arasındaki erkeklerde % proPSA oranlarını (proPSA/sPSA \times 100) kullanarak prostat kanseri saptama spesifitesinde iyileşme sağladıklarını ve gereksiz biyopsileri azalttıklarını rapor etmişlerdir. Sokoll ve arkadaşları (28) benzer şekilde % proPSA'nın % sPSA'dan daha iyi bir şekilde gereksiz biyopsileri azalttığını bildirmiştir. Daha sonra ilgi proPSA'nın spesifik izoformlarından biri olan [-2] proPSA (p2PSA) izoformuna kaymış ve geniş çaplı Avrupa popülasyonunda test edilmiştir.(29) Bu form serbest halde bulunmaktadır ve potansiyel olarak prostat kanserli hastalarda yüksek olarak bulunmaktadır. Bu gözleme dayanarak, p2PSA'nın sPSA'ya oranlanması (% p2PSA) yöntemi geliştirilmiştir. Prostat biyopsisi uygulanan 566 hastalık bir çalışmada p2PSA anlamlı olarak tPSA ve % sPSA'ya üstün bulunmuştur. p2PSA %80 sensitivitede %52 spesifite gösterirken bu değer PSA için %30, sPSA için %29 olarak saptanmıştır.(30) Diğer çalışmalarda PSA düzeyi \leq 10.0 ng/mL olan erkeklerde p2PSA oranının (% p2PSA) prostat kanseri tanısında anlamlı olarak % sPSA'dan üstün olduğu gösterilmiştir.(31, 32) p2PSA, Avrupa'da prostat kanseri tanısında kullanımı onay almış ve ABD'de ise değerlendirme aşamasındadır.

PSA Dansitesi

İlk olarak Benson ve arkadaşları (33) tarafından PSA seviyesinin, prostat hacmi ile korelasyonu temeline dayanarak 1992 yılında rapor edilmiştir. PSA dansitesi (PSAD), tPSA düzeyinin transrektal ultrasonografi (TRUS) ile ölçülen prostat hacmine bölünmesi ile saptanmaktadır. Teorik olarak, PSAD ile PSA seviyesi 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda kanser ve BPH ayırımı yapılabilmeyi amaçlamaktadır. Seaman ve arkadaşları (34) eşik değer olarak 0,15 ng/mL/cc seçilmesi halinde PSAD'nin kanser saptamada iyileşme sağlayabileceğini belirtmiştir. Catalona ve arkadaşları (17) ise bu değer kullanılması halinde kanserlerin %50'sinin saptanamayacağını bildirmiştir. Braver ve arkadaşları (16) PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda 0,15 eşik değerinin ayırım sağlamada yararı olmadığını rapor etmişlerdir. Bir başka çalışmada tedavi edilmemiş prostat hastalığı olan 1809 erkeklerde eşik değerinin, tPSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olanlar için 0,10 ng/mL/cc, tPSA değeri 10-20

ng/ml olanlar için ise 0,19 ng/mL/cc kullanılması PSAD sensitivitesini iyileştireceği rapor edilmiştir.(35) Ancak yöntemin uygulanmasında TRUS ile prostat hacminin belirlenmesinde duyulan rahatsızlık, fazladan tanı maliyetleri ve ölçümde yapılan hataların %15 oranında değişkenliğe sahip olması nedeniyle PSAD uygulanması sınırlıdır.

Prostat spesifik antijen transizyon zon dansitesi (PSA-TZ), ilk olarak Kalish ve arkadaşları (36) tarafından rapor edilmiştir. Transizyon zonu hacminin daha kolay ölçülebildiği ve PSA'nın büyük çoğunlukla bu bölgeden üretildiği göz önüne alınarak kanser ayırımında daha doğru bilgi vereceği belirtilmiştir. Zisman ve arkadaşları (37) ise periferik zon PSA dansitesinin (PSA-PZ) kullanılmasının PSA seviyesi 4-10 ng/mL hastalarda daha iyi tahmin sağlayabileceğini öne sürmüştür. PSA-PZ dansitesi (tPSA \times [total prostat hacmi-TZ hacmi]/total prostat hacmi) formülü ile hesaplanmaktadır ve periferik zon hacmini hesaplarken santral zon hacmi dikkate alınmamaktadır. Zisman ve arkadaşları (37) tPSA ve PSA-TZ için %60, PSA-PZ için %70 ve PSAD için %80 olarak pozitif ve negatif prediktif değer oranları bildirmişlerdir. Negatif prediktif değerleri, pozitif prediktif değerlerinden yüksek bulunmuştur. Negatif prediktif değerleri, PSA için %78-83, PSAD için %78-88, PSA-TZ için %87-92 ve PSA-PZ için %81-100 aralığında rapor edilmiştir.

PSA Hızı

Baltimore longitudinal çalışmasından elde edilen verilerden yararlanılarak, Carter ve arkadaşları (38) tarafından PSA'nın tanındaki etkinliğini arttırmak için 1992 yılında rapor edilmiştir. PSA hızı (PSA-V), zaman içindeki PSA değişimlerini gözlemek amacıyla kullanılmaktadır. Prostat kanserinde PSA seviyesinin yükselmesi zaman içinde devam etmektedir.(39) En az 12-18 aylık periyot içinde üç ayrı PSA ölçümüne ihtiyaç duyulmaktadır. PSA-V değeri 0.75 ng/mL veya üzerinde yıllık artış göstermesi, %72 sensitivitede ve %95 spesifitede kanser saptama olasılığını öngörmektedir. Ancak PSA'nın farklı zaman dilimlerinde ölçüm tutarsızlıkları ve çeşitli nedenlerden etkilenebilme potansiyeli uygulamada zorluğa neden olmaktadır.(40) Yine de 0,75 ng/mL değeri, başlangıç veya tekrar biyopsi kararı vermede yararlı bir parametredir.

Prostat spesifik antijen seviyesi 4 ng/mL altında ve yıllık PSA hızı 0,35 ng/mL'den büyük erkeklerde, 15 yıl sonra prostat kanserinden dolayı ölme riski yüksek olarak saptanmıştır.(41) Benzer şekilde prostat kanseri tanısı konulmadan önce PSA hızı yıllık 2 ng/ml üzerinde olan hastaların radikal prostatektomi veya radyoterapi tedavisinden sonra prostat kanserine bağlı artmış ölüm riski ile ilişkili oldukları rapor edilmiştir.(42, 43) Normal rektal muayene bulgularına sahip, prostat biyopsisi uygulanan 1851 vakalık bir çalışmada ise PSA hızı 3,0 ng/mL'den yüksek olan hastaların prostat kanserinden daha çok prostat enflamasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(44)

PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT)

Prostat spesifik antijenin ikiye katlanma zamanı (PSA-DT), özellikle tedavi sonrası nüksün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Pound ve arkadaşları (45) tedavi sonrası PSA-DT 10 aydan kısa olan hastaların daha kötü metastazsız sağ kalım oranlarına sahip olduğunu rapor etmiştir. Takip eden çalışmalar düşük PSA-DT sürelerinin cerrahi ve radyoterapiden sonra PSA nüksü olmuş hastalarda artmış kansere spesifik mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (46, 47) PSA-DT zamana ihtiyaç duyulan bir parametre olması nedeniyle biyopsi kararı vermede etkili değildir ve genellikle radikal cerrahi veya radyoterapi sonrası takipte kullanılmaktadır.

Yaşa ve Irka Özgü PSA

Standart PSA referans aralığının 0,0-4,0 ng/mL seçilmesi yaşa bağlı prostat hacminden kaynaklanan değişikliklere bağlı gelişen PSA seviyesindeki değişimleri hesaba katmaktadır. Prostat kanseri olmayan hastalarda PSA seviyesi prostat büyüklüğü ve glandüler epitel miktarını yansıtmaktadır. Dolayısıyla prostat boyutunun yaş ile beraber artması, PSA konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Oesterling ve arkadaşları (48) 471 erkek ile yaptıkları çalışmada PSA konsantrasyonunun 60 yaşında sağlıklı bir birey için yaklaşık %3,2 (0,04 ng/mL) yıllık artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Oesterling ve arkadaşları (6) genç hastalarda kanser saptama oranını, yaşlı hastalarda ise PSA testinin spesifitesini arttırmak için yaşa bağlı referans aralıklarının (40-49 yaş: 0-2,5 ng/mL, 50-59 yaş: 0-3,5 ng/mL, 60-69 yaş: 0-4,5 ng/mL, 70-79 yaş: 0-6,5 ng/mL) %95 spesifitede yararlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Partin ve arkadaşları (14) bu referans değerlerini kullanarak 4600 vakalılık bir çalışmada 60 yaş altı hastalarda 74 ilave kanser vakası tespit etmişlerdir. Bu kanserlerin %80'inde organa sınırlı patoloji raporları ve 7'nin altında Gleason skorları elde edilmiştir. Altmış yaş üstü erkeklerde %3'den az palpe edilmeyen prostat kanser tanısı ise gözden kaçmıştır. Reissigl ve ark.(49) yaşa özgü PSA aralığı ve PSA eşik değerini 4,0 ng/mL kullanarak prostat biyopsi oranları ve kanser saptamadaki etkisini değerlendirdikleri çalışmada 59 yaş altı erkeklerde organa sınırlı kanserlerde %8 artış rapor etmişlerdir. Altmış yaş üstü, normal muayene bulgusu olan erkeklerde ise biyopsi oranları %21 azalmış olarak saptanırken %4 organa sınırlı hastalık gözden kaçırılmıştır.

Yaşa özgü PSA değerlerinin kullanılmasında fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Catalonia ve arkadaşları (50) 6600 vakalılık çalışmalarında standart PSA eşik değerlerinin kullanılmasının tüm yaş gruplarında en uygun yaklaşım olduğunu rapor etmişlerdir. Özellikle genç erkeklerde daha düşük PSA referans aralıklarının kullanılması ile daha çok gereksiz biyopsi ve tetkik maliyetlerinde artış olacağı aşikardır. Tam tersine yaşlı bireylerde ise var olan hastalığın teşhis edilememesine bağlı problemlerde artış olacaktır. Bununla beraber PSAD ve PSA-V'si gibi yöntemlere ek olarak yaşa özgü PSA referans aralıklarının kullanılmasıyla genç hasta gru-

bunda tedavi edilebilme potansiyeli olan hastalıkların tanısında artış sağlanmıştır.

İrkin, yaşa özgü PSA referans aralığına etkisini değerlendiren çalışmalarda, PSA seviyesinin siyah ırkta, benzer yaş, Gleason skoru ve klinik evreye sahip beyaz ırka göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Moul ve arkadaşları (51) siyah ırktaki yüksek PSA değerlerinin daha yüksek tümör volümüne (1,3-2,5 kat) bağlı olduğunu öne sürmüştür. Morgan ve arkadaşları (52) 411 vakalılık çalışmalarında normal referans aralığı kullanılması halinde siyah ırkın %40'ında prostat kanser tanısının atlanacağını rapor etmişlerdir. Oesterling ve arkadaşları (6) siyah ırk için farklı yaşa özgü referans aralıkları (40-49 yaş: 0-2 ng/mL; %93 spesifite, 50-59 yaş: 0-4 ng/mL, %88 spesifite, 60-69 yaş: 0-4,5 ng/mL, %81 spesifite) önermişlerdir.

Prostat spesifik antijenin yaşla beraber artmasının yanında erken yaşlarda ölçülen bazal değerlerin de prostat kanser riskini belirlemede önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Loeb ve arkadaşları (53) 40'lı yaşlarda prostat kanser riski bulunan 1718 erkek ile yapılan çalışmada PSA seviyesi 0,7-2,5 ng/mL arasında olan erkeklerin 0,7 ng/mL'nin altında olanlara göre takiplerinde 14,6 kat daha yüksek kanser saptanma riski taşıdıklarını bildirmiştir. Lilja ve arkadaşları (54) PSA düzeyi >2,0 ng/mL üzerinde olan erkeklerin daha yakın takip edilmesini, bu değerlerin altındaki erkeklerin ise takip sıklığının azaltılması gerektiğini önermişlerdir.

Sonuç

Serum PSA seviyesi, prostat kanseri için değerli bir belirteç olmasına rağmen sensitivitesi ve spesifitesi tarama aracı olacak kadar mükemmel değildir. Yaşa ve irka özgü referans aralıklarının kullanılması, yanlış negatif biyopsi uygulamalarını azaltmakla beraber bazı klinik önemli kanserlerin gözden kaçmasına neden olmaktadır. PSA dansitesi ve hızı gibi yaklaşımlar spesifitede iyileşme sağlanmasına karşın klinik uygulamalardaki zorluklar nedeniyle yaygın olarak benimsenememiştir. PSA seviyesi gri zonda bulunan erkekler için spesifiteyi ve PSA seviyesi 4,0 ng/mL altında sensitiviteyi en çok arttıran yöntemler s/tPSA oranı, cPSA ve %[-2]proPSA olarak görünmektedir. Biyopsinin ne zaman gerekli veya gereksiz olduğu sorusuna yanıt vermek için kolay bir cevap bulunmamaktadır. Prostat kanseri tanısında mükemmel testler geliştirilene kadar klinik tecrübelerle göre karar vermeye devam edilecektir.

Kaynaklar

1. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:70-98. [CrossRef]
2. Piironen T, Nurmi M, Irlja K, et al. Measurement of circulating forms of prostate-specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. Clin Chem 2001;47:703-11.
3. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalonia WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on

- elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-13. [\[CrossRef\]](#)
4. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33:465. [\[CrossRef\]](#)
 5. Hara N, Koike H, Ogino S, Okuizumi M, Kawaguchi M. Application of serum PSA to identify acute bacterial prostatitis in patients with fever of unknown origin or symptoms of acute pyelonephritis. *Prostate* 2004;60:282-8. [\[CrossRef\]](#)
 6. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstrahl EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993;42:276-82. [\[CrossRef\]](#)
 7. Tarhan F, Orçun A, Küçükercan I, Camursoy N, Kuyumcuoğlu U. Effect of prostatic massage on serum complexed prostate-specific antigen levels. *Urology* 2005;66:1234-8. [\[CrossRef\]](#)
 8. Crawford ED 3rd, Mackenzie SH, Safford HR, Capriola M. The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1996;156:103-5. [\[CrossRef\]](#)
 9. Luboldt HJ, Peck KD, Oberpenning F, Schmid HP, Semjonow A. Bicycle riding has no important impact on total and free prostate-specific antigen serum levels in older men. *Urology* 2003;61:1177-80. [\[CrossRef\]](#)
 10. Tchertgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996;47:511-6. [\[CrossRef\]](#)
 11. Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, et al. The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer* 2005;103:1092-5. [\[CrossRef\]](#)
 12. Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam. *Prostate* 2008;68:373-80. [\[CrossRef\]](#)
 13. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Prostatic specific antigen for prostate cancer detection. *Int Braz J Urol* 2009;35:521-32. [\[CrossRef\]](#)
 14. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-59. [\[CrossRef\]](#)
 15. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997;49:379-84. [\[CrossRef\]](#)
 16. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150:369-73.
 17. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. 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;279:1542-7. [\[CrossRef\]](#)
 18. Lee R, Localio AR, Armstrong K, et al. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology* 2006;67:762-8. [\[CrossRef\]](#)
 19. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
 20. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2003;170:1787-91. [\[CrossRef\]](#)
 21. Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ, et al. 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;60:31-5. [\[CrossRef\]](#)
 22. Tanguay S, Bégin LR, Elhilali MM, Behloul H, Karakiewicz PI, Aprikian AG. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology* 2002;59:261-5. [\[CrossRef\]](#)
 23. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372-8. [\[CrossRef\]](#)
 24. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, et al. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol* 2003;170:1175-9. [\[CrossRef\]](#)
 25. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002;167:2017-24. [\[CrossRef\]](#)
 26. Steuber T, O'Brien MF, Lilja H. Serum markers for prostate cancer: a rational approach to the literature. *Eur Urol* 2008;54:31-40. [\[CrossRef\]](#)
 27. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. 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. *J Urol* 2003;170:2181-5. [\[CrossRef\]](#)
 28. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. *Urology* 2003;61:274-6. [\[CrossRef\]](#)
 29. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57:921-7. [\[CrossRef\]](#)
 30. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:193-200. [\[CrossRef\]](#)
 31. Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, et al. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539-43. [\[CrossRef\]](#)
 32. Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183:1355-9. [\[CrossRef\]](#)
 33. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.
 34. Seaman EK, Whang IS, Cooner W, Olsson CA, Benson MC. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:645-8. [\[CrossRef\]](#)

35. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer* 2005;104:993-1003. [\[CrossRef\]](#)
36. 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;43:601-6. [\[CrossRef\]](#)
37. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Siegel YI, Lindner A. Predicting CAP in patients with intermediate PSA using modified PSA indices. *Can J Urol* 2000;7:1144-8.
38. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20. [\[CrossRef\]](#)
39. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152:1163-7.
40. Riehmman M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology* 1993;42:390-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521-7. [\[CrossRef\]](#)
42. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-35. [\[CrossRef\]](#)
43. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005;294:440-7. [\[CrossRef\]](#)
44. Eggener SE, Yossepowitch O, Roehl KA, Loeb S, Yu X, Catalona WJ. Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program. *Urology* 2008;71:1016-9. [\[CrossRef\]](#)
45. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-7. [\[CrossRef\]](#)
46. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-9. [\[CrossRef\]](#)
47. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer specific survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 2003;170:42-7. [\[CrossRef\]](#)
48. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4. [\[CrossRef\]](#)
49. Reissigl A, Bartsch G. Prostate-specific antigen as a screening test. The Austrian experience. *Urol Clin North Am* 1997;24:315-21. [\[CrossRef\]](#)
50. 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;152:2037-42.
51. Moul JW, Connelly RR, Mooneyhan RM, et al. Racial differences in tumor volume and prostate specific antigen among radical prostatectomy patients. *J Urol* 1999;162:394-7. [\[CrossRef\]](#)
52. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335:304-10. [\[CrossRef\]](#)
53. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006;67:316-20. [\[CrossRef\]](#)
54. Lilja H, Ulmert D, Björk T, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007;25:431-6. [\[CrossRef\]](#)