

PROSTATE SPECIFIC ANTIGENE (PSA)

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA)

Mehmet Çetinkaya, Ömer Erdoğan, Hasan Deliktaş, Hayrettin Şahin

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Abstract

Prostate cancer is the most common cancer seen in men after skin cancer all over the world. Prostate cancer is rare before the age of fifties but then the incidence increases. Tumor marker studies for early diagnose of this common cancer started in 1960's. In 1980's prostate specific antigen (PSA) was defined and has been used extensively since it was approved by Food and Drug Administration in 1986. From this date there has been a dramatic rise at the number of cases with prostate cancer. It is shown in studies that PSA rises not only in cancer also benign situations like in benign prostatic hypertrophy, prostatitis. Therefore, it is accepted that PSA is a protein which is specific to prostate tissue, not to cancer. Some modalities are asserted about PSA to distinguish prostate cancer from benign prostate diseases and PSA derivatives or isoforms are started to use. These modalities are PSA density, PSA rise rate, age-specific PSA, free/total PSA ratio, prostate volume-specific PSA and transitional zone PSA density. In clinical practice free/total PSA rate, age-specific PSA and PSA rise rate are the most common used derivatives because of some disadvantages of the others. Thus, specificity of PSA is increased but still not enough for desired results. So, we still need more specific indicators to diagnose prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, PSA, PSA derivatives, PSA isoforms

Özet

Prostat kanseri cilt kanserlerinden sonra tüm dünyada erkekler arasında görülen en sık kanserdir. Prostat kanseri 50 yaşın altında nadir görülürken 50 yaşından sonra görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Bu kadar sık görülen bir kanser için erken tanı amaçlı tümör belirteci tarama çalışmaları ilk olarak 1960'lı yıllarda başlanmıştır. 1980'li yıllarda prostat spesifik antijen (PSA) tanımlanmış ve 1986 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) dan onay aldıktan sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihten itibaren prostat kanseri tanısı alan hasta sayında dramatik bir artış yaşanmıştır. Fakat çalışmalar göstermiştir ki, PSA'nın sadece kanserde değil aynı zamanda benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit gibi benign durumlarda da arttığı gösterilmiştir. Bundan dolayı PSA'nın aslında kansere özgü bir protein olmayıp, organa yani prostat dokusuna özgü bir protein olduğu kabul görmüştür. Bu nedenden dolayı prostat kanserini prostatın diğer selim hastalıklarından ayırt etmek için PSA ile ilgili çeşitli modaliteler ileri sürülmüştür ve PSA derivelere ya da izoformları kullanılmaya başlanmıştır. Bu modaliteler; PSA dansitesi, PSA artış hızı, yaşa özgü PSA, serbest/total PSA oranı, prostat volümüne özgü PSA ve transizyonel zon PSA dansitesinden oluşmaktadır. Fakat bazı dezavantajlara sahip olmalarından dolayı pratik uygulamada en sık serbest/total PSA oranı, yaşa özgü PSA, PSA artış hızı kullanılmaktadır. Böylelikle PSA'nın özgüllüğü artırılmıştır fakat istenen sonuçları verememiştir. Bu nedenle prostat kanseri tanısında daha spesifik belirteçlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, PSA, PSA derivelere, PSA izoformları

Prostat mesanenin hemen altında yer alır ve erkek üreme sistemine ait bir salgı bezidir. Menide vesikula seminalis salgılarından sonra en çok prostat salgısı bulunur ve salgıları spermilerin dölleme kapasitesini artırır. Prostatik dokuda yüksek konsantrasyonda çinko vardır. Bu erkeklerin idrar yolu enfeksiyonuna karşı kadınlardan daha dirençli olmasını sağlayan faktörlerden biridir. Prostat ergenlik yaşına kadar faal değildir. Ergenlikle birlikte testosteronun etkisi ile faaliyet göstermeye başlar. Erişkinde bir kestane büyüklüğünde ve yaklaşık 18–20 gram ağırlığındadır.

Bu yazıda günümüzde prostat kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan prostat spesifik antijen (PSA) hakkında ayrıntılı bir derleme yapılması amaçlanmıştır.

Prostat Spesifik Antijen günümüzde en sık kullanılan tümör belirteçidir. Prostat kanserine erken tanı koymak için tümör belirteci arayışı 1960'lı yıllarda başlamıştır. Daha önceki yıllarda prostat kanseri tanısı konan hastalarının %50-85'inin erken evre prostat kanseri olmadıkları tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 1980'de hastaların serumunda PSA'yı izole etmek mümkün olmuştur (1) ve daha sonra yapılan çalışmalar ile PSA'nın prostat kanseri ile yakın ilişkisi ortaya konmuş ayrıca radikal

prostatektomi geçirenler hastalarda ölçülemeyecek düzeye düştüğü gösterilmiştir (2).

1986 da Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay alan PSA 1990 yılından itibaren üroloji pratiğinde uygulamaya girmiştir ve parmakla rektal muayene ile kombine edilerek prostat kanseri tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Böylece prostat kanserine daha erken evrelerde tanı koymak mümkün olmuştur. PSA, kansere özgü olmayıp prostat organına özgü bir protein olduğu için her PSA yüksekliği kanser olduğu anlamına gelmemektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalar sonucunda; yaşa özgü PSA, PSA artış hızı, serbest /total PSA oranı, volüme özgün PSA ve PSA dansitesi gibi tanımlamalar yapılarak mümkün olduğunca gereksiz biyopsilerden kaçınılmaya çalışılmıştır.

Prostat Spesifik Antijen sadece kanser tanısı koymada kullanılan bir belirteç olmayıp aynı zamanda kanser nedeniyle tedavi gören (cerrahi, radyoterapi, hormonaterapi, kemoterapi) hastaların takibinde ve izlem yapılan hastalarda da kullanılmaktadır. Prostat Spesifik Antijen günümüzde halen tanı ve takipte en sık kullanılan belirteçtir. PSA-bazlı taramalar, hastalığa özgü mortaliteyi azaltmış, ancak neden olduğu gereksiz incelemeler ve gereksiz tanı riski, daha

spesifik belirteç arayışlarına yönelim oluşturmuştur. Ancak halen daha agresif kanser grubunu ayırt edebilecek bir belirteç bulunamamıştır.

Tarihçe:

Parmakla rektal muayene (PRM), prostatik asit fosfataz (PAP) ve transrektal ultrasonografi (TRUS); PSA bir belirteç olarak kullanılmadan önce klinisyenlerin prostat kanseri tanısını koymak için başvurdukları temel yöntemlerdi. Fakat bu dönemde, primer olarak rektal muayene ile tanı konmuş olan prostat kanserlerinin %50-85'inin tanı anında organa sınırlı olmadığı saptanmıştır (3). Böylece, prostat kanseri organa sınırlı iken tanı konmasına olanak sağlayacak bir tümör belirteci arayışı 1960'lı yıllarda başlamıştır.

Benzer zaman diliminde (1960–1970 yıllar arası) immünoloji biliminde çok hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Biyokimyasal tekniklerin de güncellenmesi sayesinde çeşitli dokularda ve vücut sıvılarında antijenler saptanmaya başlamıştır. Prostat dokusunun antijenik özelliği ise, çok iyi karakterize edilememiş prostatik antijenlere karşı üretilmiş antikorların serumda saptanması ile dikkati çekmiştir (4-7). Flocks ve arkadaşları, 1960 senesinde, prostat dokusuna karşı üretilmiş olan antikorların dokuya ve türe özgül olduğunu bildirmiştir (8). Ayrıca,

benign ve malign prostat dokularının antijenik yapılarının benzer olduklarını ve kanserli dokuya özel bir antijenin ortaya konmadığını vurgulamıştır. 1962 senesinde, prostat antikorlarının semen ile agglutinasyon gösterdiği yine aynı araştırmacı tarafından saptanmıştır (9). Hara ve arkadaşları, 1966 senesinde, seminal plazmada gamma-seminoprotein adını verdikleri bir protein izole etmişlerdir (10). Bu proteinin ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda PSA ile benzer yapıda olduğu gösterilmiştir.

Richard J. Ablin 1970'li yıllarda normal, benign ve malign prostat dokusunun antijenik yapısı ile ilgili çalışmalar yürütmüştür. Çalışmaların sonucunda prostat dokusuna özgül iki antijen saptamışlardır. Bunlardan birisinin prostatik asit fosfataz olduğunu, diğerinin ise daha detaylı bir şekilde karakterize edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Prostatik asit fosfataz'dan farklı özellikteki bu antijeni tanımlarken "**prostat spesifik antijen**" tanımını kullanmışlardır (11).

1970 senesinde, insan seminal plazmasına karşı üretilmiş olan tavşan antikorlarının insan spermini immobilize ettiğini gösterilmiştir. 1973 senesinde, E1 ve E2 adı verilen antijenik yapıdaki proteinlerin, seminal plazmaya özgül olduğunu ve prostat kökenli olmadıkları belirtilmiştir (12). Fakat bulgularını

yorumlarken, antijenlerin kaynağını araştırırken kullandıkları yöntemin kusurlu olabileceğinden bahsetmişlerdir. E1 antijen'in daha sonra yapılan çalışmalarda PSA ile benzer yapıda olduğu gösterilmiştir.

Biyomedikal ve adli tıp uzmanı olan George Sensabaugh, 1978 senesinde, insan semeninde iki protein izole etmiştir. Jel elektroforezi yöntemi ile saptadığı bu proteinlere, molekül ağırlıkları sırasıyla 41 ve 30 kDa olduğu için, p41 ve p30 adını vermiş ve bunların 1970 yılında bulunan antikolar ile, p30 ve E1'in aynı yapıda olduklarını tespit etmiştir. Fakat 1970 yılında bulunan antikorun aksine p30'un kaynağının prostat dokusu olduğunu belirtmiştir. Sensabaugh vücut sıvılarında p30'u izole etmeyi başaramamıştır. Fakat daha duyarlı ölçüm yöntemleri ile p30'un serumda ölçülebileceğini savunmuştur (13).

Wang ve arkadaşları, 1979 senesinde, prostat kanseri hücrelerine karşı üretilmiş olan ve p8 adını verdikleri antiserum ile sadece prostat dokusunda (normal, benign ve malign) bulunan, protein yapısında olan ve prostatik asit fosfataz'dan farklı özelliklere sahip olan bir antijen saptamışlardır. Bu antijene öncelikle "prostat antijeni" adını vermişlerdir. Prostat antijeni, daha sonra yapılan çalışmalarda prostat dokusuna

özgüllüğü kanıtlanınca, "prostat spesifik antijen" olarak adlandırılmıştır. Wang ve arkadaşları, elde ettikleri bulguları tartışırken Ablin'in çalışmasına değinmişler ve araştırmalarında yeni bir antijen bulmaktansa benzer yapıda olduğunu düşündükleri antijeni saflaştırmayı amaçladıklarını belirtmişlerdir (14). 1990'lı yıllarda, prostat spesifik antijen ile gamma-seminoprotein, p30 ve E1 gibi proteinler arasındaki benzerlikler ortaya konmuştur (15).

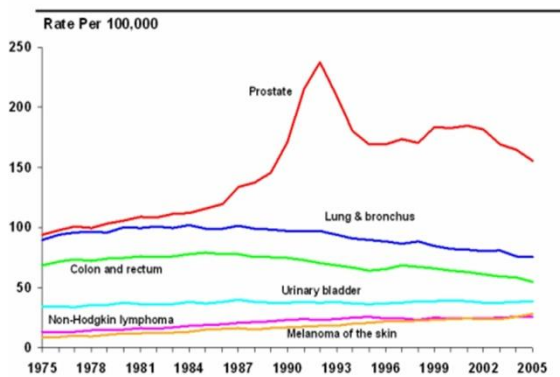
Papsidero ve arkadaşları, 1980 senesinde, prostat dokusundaki PSA'ya karşı üretilmiş olan antikoru kullanarak, metastatik prostat kanserli hastaların serumlarında PSA'yı izole etmeyi başarmıştır (16). Böylelikle prostat kanserinin tanısında bir serum testinin kullanılabilmesi anlaşılmıştır. Prostat dokusundaki PSA'nın molekül ağırlığı 34 kDa iken, serumda tespit edilen PSA'nın molekül ağırlığı 96 kDa ölçülmüştür. Aradaki bu fark daha sonra yapılan çalışmalarda, PSA'nın serumda bağlandığı proteinler ile açıklanmıştır.

Prostat spesifik antijenin prostat kanserinde bir serum belirteci olarak kullanılabilmesi Stamey ve arkadaşlarının çalışması ile gündeme gelmiştir. Yarısından fazlasında (n=378) prostat kanseri olan toplam 699 hastadan elde

edilen 2200 serum örneğinin incelendiği çalışmada, serum PSA düzeyinin prostat kanserinin evresi ve tahmin edilen tümör hacmi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (16). PSA'nın PAP'dan daha iyi bir tümör belirteci olduğu ve radikal prostatektomiden sonra serumda PSA değerinin ölçülemeyecek kadar düştüğü bu çalışmada elde edilen diğer önemli bir sonuçtur. Stamey ve arkadaşları PSA'nın radyoterapi başarısını monitorize etmek ve nüks hastalığı tanımak için de kullanılabileceğini belirtmişlerdir (17).

FDA tarafından 1986 yılında PSA'yı hastalığın monitörize edilmesi için onaylamış olsa da bir tarama testi olarak kullanılmamıştır. 1990'lı yılların başında PSA parmakla rektal muayene ile kombine edilerek prostat kanseri taramasında kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihten itibaren prostat kanseri tanısında dramatik bir artış yaşanmıştır (Tablo 1).

Tablo-1: PSA'nın yaygın olarak kullanıma girmesi ile prostat kanseri tanısındaki artışı gösteren grafik (National Cancer Institute-2008 verilerine göre) (29).



Prostat spesifik antijenin PRM ve TRUS ile beraber üroloji pratiğine entegrasyonu sayesinde prostat kanserine daha erken evrelerde tanı koymak mümkün olmuştur. Ayrıca hastalığın evrelendirilmesini daha doğru bir şekilde yapmak ve prostat kanserini tedavi etmek amacıyla uygulanan girişimlerin başarısını monitorize etme olanağı sağlanmıştır.

PSA'nın Biyokimyasal Özellikleri ve Fizyolojik Fonksiyonları

Prostat spesifik antijen tek zincirden oluşan, glikoprotein yapısında bir moleküldür. Doku kallikrein ailesinin bir üyesi olan PSA (hK3 olarak da bilinmektedir), serine proteaz aktivitesine sahiptir (18). Yapısında 237 aminoasit bulunan PSA'nın molekül ağırlığı 34 kDa'dur. Prostat spesifik antijeni kodlayan gen 19. kromozomun uzun kolunda bulunmakta olup 4 intron ve 5 exondan oluşmaktadır. Altı kilobazlık PSA geninin promoter bölgesinde androjene duyarlı bir alan bulunmaktadır (19). Prostat spesifik antijen 261 aminoasitten oluşan bir preproprotein olarak prostat epitel hücreleri tarafından sentezlenir. On yedi aminoasit içeren öncü dizinin ayrılması ile 244 aminoasitlik inaktif proPSA (pPSA) oluşur (20). ProPSA'nın human kallikrein 2 (hK2) tarafından bölünmesi ile matür, aktif PSA (237 aminoasit) oluşur (21,22). Prostat spesifik antijen molekülünün

bünyesinde 10 sistein ünitesi ve dolayısıyla 5 disülfid bağı bulunmaktadır. Prostat spesifik antijen enziminin aktif bölgesinde 3 aminoasit (histidine 41, aspartat 96 ve serine 189) yer almaktadır (17).

Prostatik duktus epitel hücresinde sentezlenen pPSA egzozitoz yoluyla seminal lümene salınır. Seminal lümen içerisinde pPSA, aktif PSA'ya dönüşür. Aktif PSA, enzimatik aktivitesi ile seminal pıhtının ana bileşenleri olan ve vezikula seminalis tarafından üretilen semenogelin1, semenogelin2, fibronektin'i parçalar. Likefiye olan semen içerisinde spermatazoa daha rahat hareket eder (16).

Seminal sıvı içerisinde aktif PSA proteolize uğrayarak inaktif PSA'ya dönüşebilir. Normalde aktif ve inaktif PSA'nın çok az bir kısmı, epitel hücresi, bazal hücre ve bazal membran tabakalarını aşarak dolaşıma karışır (16). Prostat spesifik antijenin serumdaki konsantrasyonu, seminal sıvıdaki konsantrasyonundan 106 kat daha düşüktür (24). Bazal hücrelerin kaybolduğu, bazal membran bütünlüğünün bozulduğu ve normal lüminal yapının tahrip olduğu prostat hastalıkları (prostat kanseri, prostatit, benign prostat hiperplazisi) ya da prostat manipülasyonu (prostat masajı, prostat biyopsisi) varlığında PSA çok daha yüksek oranlarda kana karışır. Prostat kanserinde serum PSA değerinin

normalden daha yüksek ölçülmesi, artmış PSA üretiminin değil, dolaşıma prostat yapısındaki tahribattan ötürü daha çok PSA salınmasının sonucudur (16).

Prostat dokusuna ve erkek cinsiyete özgü olduğu düşünülen PSA'nın kadınlarda ve ekstraprostatik dokularda da var olduğu tespit edilmiştir. Skene (parauretral) bezi, apokrin ter bezleri, meme kanseri, tükrük bezi tümörü ve anne sütü PSA'nın izole edilebildiği ekstraprostatik dokulara ya da sıvılara verilebilecek örneklerdendir (24).

PSA ve Prostat biyopsisi

Prostat biyopsisi endikasyonu için özellikle PRM ve serum PSA değeri son derece önemlidir. Bunlar ucuz ve kolay uygulanabilen muayene ve tanı yöntemleridir. TRUS'un ise prostatın anatomisini, zonal yapısını değerlendirmede oldukça iyi bir yöntem olmasına rağmen prostat kanseri tanısındaki duyarlılığı ancak % 50 olarak bildirilmiştir. Ayrıca TRUS yorumlama; deneyim gerektiren, nispeten pahalı, uygulaması zor ve uzun süre alan bir muayene yöntemidir. Bu yöntem prostat kanseri tanısında bir tarama yöntemi olarak kullanılmaya çalışılmış ancak yeterli taraftar bulamamıştır. TRUS PRM'nin anormal olduğu ya da serum PSA değeri yüksek bulunan hastalar için

kullanılmalıdır. Bugün pratikteki uygulama 50 yaşın üzerindeki bir erkek hasta muayene için üroloji hekimine başvurduğunda alt üriner sistem yakınmaları olsun ya da olmasın serum PSA ölçümü ve PRM yapılması yönündedir. Eğer bu muayene yöntemlerinde anormal bulgular saptanırsa prostat kanseri olasılığı ortaya çıkar ve prostat biyopsisi yapılması gerekli hale gelir.

Dünyada yaygın olarak kullanılan PSA eşik değeri (cut-off) 4.0 nanogram/mililitre'dir (ng/ml) (Tandem-R ya da IMx PSA assay). Tarama için genellikle 4.0 ng/ml PSA eşik değeri kullanılmasına rağmen prostat kanseri tanısı konan hastaların %20'sinden fazlası bunun altında PSA değerine sahiptir. Eğer bir hastanın PRM'ında prostat kanserine ait bulgu varsa (genellikle sert nodüler lezyon) serum PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi yapılması gereklidir. Eğer PRM'da prostat kanserine ait bulgu yoksa ve PSA değeri 4.0 ng/ml üzerinde ise yine prostat biyopsisi uygulanmalıdır. Ancak normal PRM bulgusu ve normalin üzerinde (>4.0 ng/ml) PSA değerine sahip hastalarda yapılan histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre birçok hastada kanser saptanmamakta ve birçok hastaya gereksiz biyopsi uygulanmaktadır. PSA ve prostat kanseri ile ilgili olarak

yapılan çalışmalarda özellikle PSA değerinin 4.0–10.0 ng/ml arasında olduğu durumlarda benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri tanısının çakıştığı saptanmıştır. Yani PSA değeri 4.0–10.0 ng/ml olan hastalarda bu PSA artışının BPH' ye bağlı olabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır. PSA organa özgü bir belirteçtir, kansere özgü değildir ve normal, selim ya da habis prostat epiteli tarafından üretilir. Bu nedenle bu aralıkta PSA değerlerine sahip hastalarda PSA artışı kansere bağlı olmayabilir. PSA, prostatın kanser olmayan hücrelerinde de yapıldığından prostat volümü arttıkça kan PSA düzeyinin de arttığı ve 1 gram BPH dokusunun 0.3 ng/ml, 1 gram kanser dokusunun ise 3.5 ng/ml serum PSA artışına neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle BPH nedeniyle prostat dokusunda meydana gelen artış PSA serum seviyesinde kanser lehine değerlendirilebilecek bir artışa neden olabilir. Özellikle serum PSA değeri 4.0–10.0 ng/ml olan olgularda bu PSA artışının BPH'den mi yoksa kanserden mi ileri geldiğini saptamak ve PSA'nın kanser tanısında etkinliğini artırmak için bir takım araştırmalar yapılmış ve bu konuda olumlu sonuçlar alınmıştır. Bu araştırma sonuçlarından elde edilen bulgular aşağıda belirtilmiştir.

PSA Derivelere ya da İzoformları

A-) Yaşa Özgü PSA

Hastanın yaşı ilerledikçe PSA değerlerinde kansere bağlı olmayan artış saptanması üzerine yoğunlaşan çalışmalar sonucu normal PSA eşik değerleri bu yaş gruplarına göre belirlenerek yeniden düzenlenmiştir. Buna göre kabul edilen yaşa özgü PSA eşik değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir (25).

Tablo-2: Yaşa özgü PSA eşik değeri (26).

Hasta Yaşı (yıl)	PSA nın Eşik Değeri (ng/ml)
40–49	2,5
50–59	3,5
60–69	4,5
70 ve üzeri	6,5

B-) PSA Artış Hızı

Belirli bir zaman aralığında PSA artış oranını saptamaya yönelik formülden elde edilen değerdir. Eğer 1 yılda serum PSA değeri 0.75 ng/ml’den fazla artış (Tandem-R assay veya Imx PSA assay) gösterirse bu prostat kanseri lehine değerlendirilip hastaya biyopsi yapılmasını gerektirmektedir. Ancak PSA artış hızının klinik kullanımı hakkında karışıklığa neden olan nokta, hızın nasıl hesaplanacağıdır. Hangi yaşta ölçülmeye başlanacağı, hangi yaş grubunda

ölçülmesinin artık yararlı olmayacağı, yaşla meydana gelen hormonal değişikliğine ne derecede etkili olacağı ve hangi aralıklarla PSA ölçümlerinin yapılacağı henüz kesinlik kazanmış değildir (26). PSA düzeyi artış hızını hesaplamak hastaların uzun süre izlenmesini gerektirdiği için nispeten zordur. Genellikle sağlıklı bir PSA artış hızı tayini için serum PSA değerlerinin 1 yıl içinde ve en az 3 kere ölçülmelidir. Örnek verilecek olursa serum PSA değeri 4,5 ng/ml bulunan bir hastanın bir yıl sonraki PSA’sı 5,25 ng/ml den fazla ise hastaya biyopsi önerilmelidir.

C-) Serbest PSA/Total PSA Oranı

Bu oran, serum serbest PSA değerinin total PSA değerine bölünmesi ile elde edilen değerdir. Buradan da anlaşılacağı üzere hastaların serum PSA (total PSA) düzeyi tetkiki yapılırken serbest PSA (free PSA) değerinin de ölçülmesi gerekmektedir. Tek başına serbest PSA yüksekliği söz konusu değildir. Tanısal değeri serbest/ total PSA değeri ile ilişkilidir. Prostat kanserlerinde kandaki serbest PSA değeri düşük olarak saptanmıştır. O nedenle serbest / total PSA oranı düşük oluşu kanser lehinedir. Bu oranın eşik değeri konusunda net bir rakam yoktur. Serbest/total PSA oranı eşik değeri için literatürde farklı rakamlar tavsiye edilmiştir (0.08–0.25). Ülkemizden Akdaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 0.15’lik

serbest/total PSA oranını optimal değer olarak bildirmişlerdir (27). Genellikle kabul edilen eşik değer 0.18'dir. Bu değer altındaki oranlarda biyopsi düşünülmelidir. Prostat volümü, serbest/total PSA'nın prostat kanseri tanısındaki değerini etkilemektedir. 40 gr'dan daha küçük prostata sahip kişilerde bu oranın tanısız etkinliği daha fazladır.

D-) Prostat Spesifik Antijen Dansitesi (PSAD)

Serum PSA değerinin prostat volümüne bölünmesiyle elde edilen değerdir. Prostat volümü çeşitli radyolojik muayene yöntemleri ile saptanabilir. Bu ölçüm için genellikle TRUS kullanılır, bunun dışında abdominal ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans da ölçüm metodu olarak kullanılabilir. PSAD'nin genellikle kabul gören eşik değeri (cut-off) 0.150 ng/ml/cc'dir. Eğer PSAD eşik değerinin üzerinde ise hastada saptanan bu artış kanser lehine değerlendirilmeli ve hastaya prostat biyopsisi yapılmalıdır. Örneğin: PRM'de prostat kanserine ait bulgusu olmayan, serum PSA değeri 7.2 ng/ml olan hastanın prostat volümü 36.0 cc olarak saptanmış ise PSAD değeri $7.2/36=0.200$ olacaktır. Bu değer PSAD eşik değerinden yüksek olduğu için prostat kanseri lehine bir bulgu kabul edilip hastaya prostat biyopsisi önerilmelidir. Eğer aynı PSA

değerine sahip bir hastanın prostat volümü 60.0 cc olarak bulunursa o zaman PSAD dansitesi $7.2/60.0=0.120$ bulunacaktır. Bu hastada prostat biyopsisinden vazgeçilebilir, ancak hasta yakın olarak takip edilmelidir.

E-) Prostat Spesifik Antijen Transizyonel Zon Dansitesi (PSAT)

PSAD'ye benzer olarak serum PSA değerinin prostatın transizyonel zon (TZ) volumüne bölünmesi ile elde edilen değerdir. TZ volumü TRUS muayenesi ile hesaplanır. (TZ volüm = $0.523 \times \text{TZ en} \times \text{TZ boy} \times \text{TZ yükseklik}$). Bugün kabul gören PSAT değeri 0.30'dur. Örneğin PSA değeri 5.0 ng/ml olan bir hastanın TZ volümü 25 cc olarak hesaplanırsa PSA = $5/25=0.20$ olarak bulunur ve bu değer selim prostat hipertrofisi lehine kabul edilir. Eğer herhangi bir hastada 0.30 üzerinde bir değer elde edilirse prostat kanseri lehine kabul edilip hastaya biyopsi önerilmelidir.

Tüm bu PSA deriveleri PRM'de normal bulgu saptanan hastalar için kullanılmaktadır. Eğer PRM'de kanser lehine bulgu saptanırsa PSA değerine bakmaksızın hastaya prostat biyopsisi yapılmalıdır. Literatürde bu konularda yapılan sayısız çalışmaların amacı prostat kanseri olmayan hastalara gereksiz yere prostat biyopsisi uygulamasından ve

biyopsisinin getirdiği morbiditeden hastaları korumaktır. Ancak PSA değeri normalden fazla olup biyopsi yapılmayan hastalar belirli aralıklarla PSA ölçümleri ve PRM ile yakından izlenmelidir. Ancak çeşitli faktörlerin prostat kanseri tanı değerini etkileyerek testin duyarlılığını ve özgüllüğünü kısıtlayabileceği de gözden kaçırılmamalıdır. Bu faktörleri kısaca özetleyecek olursak; TRUS ile prostat volümü ölçümünde karşılaşılan yaklaşık %10'luk hata (genellikle eksik ölçüm), prostatın şeklinde bilinen değişkenlik (prostat volümü için uygulanan elipsoid formül kullanımını kısıtlar), yaşlanma ile oluşan prostat volüm değişiklikleri, prostat içinde stroma-epitel oranında 10 kata varabilen değişiklikler sayılabilir. Ayrıca PSA ölçümleri zamanla farklılıklar gösterebilir, laboratuvarlar arasında farklılıklar olabilir ve daha önemlisi kanserden başka hastalıklar PSA artışına sebep olabilir. Tüm bunlara rağmen PSA ve PSA deriveleri günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan en değerli tanı araçlarıdır.

SONUÇ

Prostat Spesifik Antijen günümüzde kanser tanısı için yaygın kullanılan bir belirteçtir. Ancak PSA prostata özgü olup prostat kanserine özgü değildir. O nedenle normalin üst sınırı için kesin bir değer henüz belirlenememiştir. Yüksek kabul edilen değerlerin çoğunda yapılan biyopsilerde kanser tespit edilememektedir. Bu sorunu çözmek için kullanılan PSA deriveleri ya da izoformları da istenen sonuçları henüz vermemiştir. Bu nedenle daha spesifik belirteç arayışları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-2432.
2. 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
3. Makarov DV, Carter HB. The discovery of prostate specific antigen as a biomarker for the early detection of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 2006;176:2383-2385.
4. Rao AR, Motiwala HG, Karim OM. The discovery of prostatespecific antigen. *BJU Int* 2008;101:5-10.
5. Milgrom F, Tuggac ZM, Witebsky E: Organ-specific antigens of liver, testicle and pituitary. *J Immunol* 1965;94:157-163.
6. Edgington TS, Glasscock RJ, Watson JJ, Dixon FJ. Characterization and isolation of specific renal tubular epithelial antigens. *J Immunol* 1967;99:1199-1210.
7. Sleeman HK. Studies on soluble antigenic substances isolated from human liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963;113:451-455.
8. Flocks RH, Ulrich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. I. *J Urol* 1960;84:134-143.
9. Flocks RH, Bandhaur K, Patel C, Begley BJ. Studies on spermagglutinating antibodies in antihuman prostate sera. *J Urol* 1962;87:475-478
10. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physicochemical characteristics of “-seminoprotein”, an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1971;25:322-324.
11. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. *Cancer* 1972;29:1570-1574.
12. Acar Ö, Şanlı Ö. PSA: Tarihçe, Biyokimyasal ve Klinik Özellikler ve İzoformları. *Türk Urol Sem* 2012; 3: 49-54
13. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semenspecific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* 1978;23:106-115.
14. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. 1979. *J Urol* 2002;167:960-965.
15. Sensabaugh GF, Blake ET. Seminal plasma protein p30: simplified purification and evidence for identity with prostate specific antigen. *J Urol* 1990;144:1523-1526.
16. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-2432.
17. 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.
18. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383-391.
19. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am* 1997;24:253-259.
20. Kumar A, Mikolajczyk SD, Goel AS, Millar LS, Saedi MS. Expression of pro form of prostate-specific antigen by malian cells and its conversion to mature, active form by human kallikrein 2. *Cancer Res* 1997;57:3111-3114.
21. Darson MF, Pacelli A, Roche P, et al. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* 1997;49:857-862.
22. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958-6963.
23. Mermall H, Sothorn RB, Kanabrocki EL, et al. Temporal (circadian) and functional relationship between prostate-specific antigen and testosterone in healthy men. *Urology* 1995;46:45-53.
24. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24:275-282.
25. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG. Et al. Serum prostate-specific antigen in a community-base population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860
26. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358-1367.
27. Akdaş A, Cevik I, Tarcan T ve ark. The role of free prostate-specific antigen in diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 920-923.
28. National Cancer Institute, US National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (<http://www.seer.cancer.gov>) SEER*Stat Database: Incidence—SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2006 Sub (1973–2004), Linked to County Attributes, Total US, 1969–2004 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2007, based on the November 2006 submission.