

PROSTAT KANSERİ TANISINDA PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİN (PSA) ÖNEMİ

VALUE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) IN DETECTING PROSTATE CANCER

Ali Ulvi Önder¹

Özet

Prostat spesifik antijen (PSA) prostat kanseri tanısında yaygın olarak kullanılan bir tümör markeridir. Bu markerin serumda normalin üstünde bulunması hastaya uygulanan prostat biyopsisi ile tanı konmasını gerektirir. PSA'nın tümöre değil, organa spesifik olması nedeniyle bazı durumlarda, özellikle selim prostat hiperplazilerinde kansere bağlı olmayan PSA artışları olabilir. Bu durumda genellikle 4.0-10.0 ng/ml arasındaki serum PSA değerleri söz konusudur. Bu nedenle bu aralıkta PSA değerlerine sahip hastalarda prostat kanseri ile prostatın selim hastalığını ayırıcı tanısında PSA'nın tanı değerini artırmak amacıyla çeşitli metodlar ileri sürülmüş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Makale bu metodlardan PSA dansitesi, PSA artış hızı, yaşa özgü PSA, serbest/total PSA oranı, prostat volümüne özgü PSA ve transizyonel zon PSA dansitesi hakkında kısa bilgiler içermektedir.

Anahtar sözcükler: Prostat kanseri, PSA, PSA deriveleri

Summary

Prostate specific antigen (PSA) is a widely used marker in detecting prostate cancer. When serum PSA value is found to be higher than normal range, prostatic biopsy has to be performed for histopathological diagnosis. PSA is an organ specific rather than a tumor specific marker; for this reason it can also be found above the normal range especially in benign enlargement of the gland without cancer. There is appreciable rate of benign condition in men with serum PSA levels of 4.0 to 10.0 ng/ml. In the patients with this intermediate range of PSA, a number of methods have been proposed for improving the clinical usefulness of serum PSA in differentiating between benign and malignant disease of the prostate. This issue shortly informs about these methods which are named PSA density, PSA velocity, age-referenced PSA, free-to-total PSA ratio, prostate volume specific PSA and transitional zone PSA density.

Key words: Prostate cancer, PSA, PSA derivatives

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler arasında en sık görülen internal kanserdir. Ensidadansı yaşla artmaktadır. 50 yaş altında nadir görülürken 9. dekadada ensidadans ve mortalite açısından pik ya da plato oluşturur.¹

Prostat kanseri tanısı genellikle "alt üriner sistem yakınmaları" (lower urinary tract symptoms- LUTS) ile üroloji servisine başvuran hastaların anamnez, fizik muayene (özellikle rektal tuşe), radyolojik muayene (transrektal ultrasonografi- TRUS) ve prostat kanseri için bir tümör belirleyicisi (tümör marker) olan PSA ölçümleri sonucunda prostat kanseri şüphesi bulunan hastalara uygulanan prostat biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ile konur. Prostat biyopsisi ise bugün tüm dünyada yaygın olarak kullanılan TRUS eşliğinde sistematik

6 kadran biyopsi şeklinde uygulanır. Literatürde prostat kanseri tanısı koymadaki etkinliğini artırmak için gerek sayı gerekse de lokalizasyon açısından değişik prostat biyopsi uygulamaları ve sonuçları yayınlanmaktadır.

Günümüzde prostat kanseri taramasında (screening) yaygın olarak kullanılan PSA, üroloji kliniklerinde prostat glandının değerlendirilmesinde rutin muayenenin bir parçası haline gelmiştir. Ayrıca PSA'nın yaygın kullanımını prostat kanseri tanısı, tedavisi ve tedavi sonrası izlemede belirgin değişikliklere neden olmuştur.²

Çoğunluğun görüşü, tarama yöntemi olarak PSA'nın yaygın olarak kullanılması yönündedir. PSA kullanımı hastalığın erken tanınmasına ve büyük bir olasılıkla daha uzun yaşam beklentisine sebep olmasına rağmen bu bulgu henüz belgelenmemiş ve prostat kanseri mortalitesinde devamlı bir azalma meydana gelmemiştir.²

¹⁾ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Üroloji Uzmanı

PSA ejakülata seminal plazmasında bulunan bir proteaz'dır. Molekül ağırlığı yaklaşık 29 kilodalton'dur (kd). Bu PSA'nın %60-80'i bir miktar tripsin benzeri aktivite yanında kimotripsin benzeri aktiviteye sahiptir. %20-40'ı enzimatik olarak inaktiftir. PSA kana geçince serin proteaz inhibitörleri (α 2-makroglobülin ve α 1-antikimotripsin) ile inaktive edilir. α 2-makroglobülin tarafından inaktive edilen PSA bölümü immunoassay yöntemi ile saptanamaz fakat α 1-antikimotripsin'e bağlanan PSA immunoreaktiftir. Serumdaki PSA- α 1-antikimotripsin kompleksinin molekül ağırlığı 90 kd'dur. Serumda PSA'nın serbest formunu (free PSA), kompleks PSA- α 1-antikimotripsin fraksiyonunu ve total PSA'yı (free plus complex) saptamak için monoklonal antikorlar geliştirilmiştir.³

Prostat biyopsisi endikasyonu için özellikle dijital rektal muayene (DRE- Digital Rectal Examination) ve serum PSA değeri son derece önemlidir. Bunlar ucuz ve kolay uygulanabilen muayene ve tanı yöntemleridir. TRUS ise prostatın anatomisini, zonal yapısını değerlendirmede oldukça iyi bir yöntem olmasına rağmen prostat kanseri tanısındaki duyarlılığı (sensitivity) ancak % 50 olarak bildirilmiştir.⁴ Ayrıca TRUS yorumlamada 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. Transrektal ultrasonografi DRE'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 servisine başvurduğunda alt üriner sistem yakınmaları olsun ya da olmasın serum PSA ölçümü ve DRE yapılması yönündedir. Eğer bu muayene yöntemlerinde anormal bulgular saptanırsa prostat kanseri olasılığı ortaya çıkar ve prostat biyopsisi yapılması gerekli hale gelir.

PSA için anormal bulgu, normal referans aralığının üst sınırını aşan değerlerdir. 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.⁵ Eğer bir hastanın DRE'nda prostat kanserine ait bulgu varsa (genellikle sert nodüler lezyon) serum PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi yapılması gereklidir. Eğer DRE'da prostat kanserine ait bulgu yoksa ve PSA değeri 4.0 ng/ml üzerinde ise yine prostat biyopsisi uygulanmalıdır. Ancak normal DRE bulgusu ve normalin üzerinde (>4.0 ng/ml) PSA değerine sahip hastalarda yapılan histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre bir çok hastada kanser saptanmamakta ve bir çok hasta-ya gereksiz biyopsi uygulanmaktadır. PSA ve prostat kanseri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda özellikle

PSA değerinin 4.0-10.0 ng/ml arasında olduğu durumlarda selim prostat hiperplazisi (benign prostate hyperplasia - BBH) 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 özü bir markerdir, 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. PSA deriveleri ya da PSA indeksi terimleri kullanılan ve bugün tüm dünyada yaygın olarak kullanıma giren bu uygulamalardan aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

Prostat Spesifik Antijen Dansitesi (PSAD- Prostate Specific Antigen Density): Serum PSA değerinin prostat volümüne bölünmesiyle elde edilen değerdir. Prostat volümü çeşitli radyolojik muayene yöntemleri ile saptanabilir. Bu ölçüm için genellikle transrektal ultrasonografi, (TRUS) kullanılır, bunun dışında abdominal ultrason, bilgisayarlı tomografi (CAT) ve manyetik rezonans (MRI) 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: DRE'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.

Yaşa Özgü PSA (Age Specific PSA- Age Adjusted 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 1'de gösterilmiştir.⁶

Tablo 1
Yaşa özgü PSA eşik değeri

Hasta Yaşı (Yıl)	PSA Eşik Değeri (ng/ml)
40-49	2.5
50-59	3.5
60-69	4.5
70 ve üzeri	6.5

Tabloya göre 73 yaşındaki bir hastanın PSA değeri 6.1 ise ve DRE'de de herhangi bir patoloji yoksa bu hastaya prostat biyopsisi yapılmayabilir. Ancak 45 yaşında bir hastanın PSA değeri 2.8 olursa, bu değer 4.0 ng/ml'den küçük olmasına rağmen prostat kanseri olasılığı nedeniyle bu hastaya biyopsi uygulanmalıdır.

PSA Artış Hızı (PSA Velocity): Belirli bir zaman aralığında PSA artış oranını saptamaya yönelik formül- den 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 da prostat kanseri lehine değerlendirilip hastaya biyopsi yapılmasını gerektirmektedir.⁷ Ayrıca yıllık PSA seviyelerinde ilk PSA değerinde %20 ya da daha fazla artış saptanması da prostat kanseri lehinedir. Ancak PSA artış hızının klinik kullanımını hakkında karışıklığa neden olan nokta, hızın nasıl hesaplanacağıdır. Hangi yaşta ölçülmeye başlanacağı, hangi yaş grubunda ölçülmesinin artık yararlı olmayacağı, yaşla meydana gelen hormonal değişikliğin ne derecede etkili olacağı ve hangi aralıklarla PSA ölçümlerinin yapılacağı henüz kesinlik kazanmış değildir.⁷

PSA artış hızı= $1/2 \times [(PSA2-PSA1) \text{ zaman } 1\text{-yıl olarak}] + [(PSA3-PSA2)/\text{zaman } 2\text{-yıl olarak}]$. PSA düzeyi artış hızını hesaplamak hastaların uzun süre izlenmesini gerektirdiği için nispeten zordur. Genellikle sağlıklı bir PSA artış hızı tayini için serum PSA değerlerinin 1-1.5 yıllık aralıklarla ve en az 3 kez ölçülmesi uygundur. Örnek verilecek olursa serum PSA değeri 4.5 ng/ml bulunan bir hastanın 1 yıl sonraki PSA'sı 5.25 ng/ml'den fazla ise hastaya biyopsi yapılarak histopatolojik tanı konulması gerekmektedir.

Serbest PSA/Total PSA Oranı (Free-to-total PSA Ratio): 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. 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.⁸ Genellikle kabul edilen eşik değer 0.18'dir. Prostat volümü, serbest/total PSA'nın prostat kanseri tanısındaki değerini etkilemektedir. 40 g'dan daha küçük prostata sahip kişilerde bu

oranın tanısıl etkinliği daha fazladır.

Prostat Spesifik Antijen Transizyonel Zon Densitesi (PSAT- Prostate Specific Antigen Density of Transition Zone): PSAD'ye benzer olarak serum PSA değerinin prostatın transizyonel zon (TZ) volümüne bölünmesi ile elde edilen değerdir. TZ volümü 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 hipertofisi lehine kabul edilir. Eğer herhangi bir hastada 0.30 üzerinde bir değer elde edilirse prostat kanseri lehine kabul edilip hastaya biyopsi yapılmalıdır.

Volüme Özgü PSA (Volume Referenced PSA): Bu değer de volüme bağlı olarak olması gereken serum PSA üst eşik değerlerini gösterir ve daha yüksek bir PSA değeri saptandığında hastaya prostat biyopsi yapılması gerekir. Bu değerler Tablo 2'de gösterildiği gibidir.⁹

Tablo 2
Volüme özgü PSA eşik değerleri

Hasta Yaşı (Yıl)	PSA (ng/ml)
25 veya daha az	1.7
26-35	2.6
36-45	3.4
46-55	4.7
56 ve üstü	7.6

Tüm bu PSA deriveleri DRE'de normal bulgu saptanan hastalar için kullanılmaktadır. Eğer DRE'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 DRE ile yakından izlenmelidirler.

Ancak çeşitli faktörlerin prostat kanseri tanı değerini etkileyerek testin duyarlılığını ve özgüllüğünü (sensitivity and specificity) kısıtlayabileceği de gözden kaçırılmamalıdır. Bu faktörleri kısaca özetleyecek olursak; transrektal ultrasonografi ile prostat volümü ölçümünde karşılaşılan yaklaşık %10'luk hata (genellikle eksik ölçüm), prostatın şeklinde bilinen değişiklik (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 farklılık gösterebilir, laboratuvarlar arasında farklılıklar olabilir ve daha önemlisi kanserden başka hastalıklar da PSA artışına sebep olabilir.⁷ Tüm bunlara rağmen PSA ve PSA derivelere günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan en değerli tanı araçlarıdır.

Kaynaklar

1. **Stamey TA, McNeal JE.** Adenocarcinoma of the prostate. Campbell's Urology'de. Ed. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. 6. baskı. Cilt 2. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; 1159-221.
2. **Benson MC.** Editorial: Prostate specific antigen. *J Urol* 1997; 157: 2197-8.
3. **Stamey TA, Chen Z, Prestigiacoma A.** Serum prostate specific antigen binding α 1-antichymotrypsin: Influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones. *J Urol* 1994; 152: 1510-4.
4. **Leung HY, Lai LC, Day J ve ark.** Serum free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 80: 256-9.
5. **Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK.** Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination *JAMA* 1997; 277: 1452-5.
6. **Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG ve ark.** Serum prostate-specific antigen in a community-base population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860.
7. **Partin AW, Oesterling JE.** The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358-67.
8. **Akdaş A, Cevik I, Tarcan T ve ark.** The role of free prostate-specific antigen in diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 920-3.
9. **Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston D.** Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 432-7.

Geliş tarihi: 12.10.1997

Kabul tarihi: 17.12.1997

İletişim adresi:

Op. Dr. Ali Ulvi Önder
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
Koca Mustafa Paşa 34303 İSTANBUL
Tel: (0212) 588 48 00-586 15 98 ext: 2119 (İş)
(0212) 288 96 80 (Ev)
Faks: (0212) 529 99 35