

PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer

Prostat kanseri tanısında PSA, PSA türevleri, ProPSA ve prostat sağlık indeksi

Sema Nur Ayyıldız¹, Ali Ayyıldız²

ABSTRACT

Currently, prostate-specific antigen (PSA) is the most common oncological marker used for prostate cancer screening. However, high levels of PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatitis decrease the specificity of PSA as a cancer marker. To increase the specificity of PSA, PSA derivatives and PSA kinetics have been used. However, these new techniques were not able to increase the diagnostic specificity for prostate cancer. Therefore, the search for new molecules and derivatives of PSA continues. With the aim of increasing the specificity of prostate cancer diagnosis, proPSA and the Prostate Health Index have been introduced. In this review, the roles of PSA, PSA derivatives, proPSA and the Prostate Health Index in Prostate Cancer diagnosis are examined.

Key words: Prostate cancer; PSA; proPSA; prostate health indeks.

ÖZET

Günümüzde Prostat Spesifik Antijen (PSA), Prostat kanseri taramasında en yaygın kullanılan bir onkolojik serum belirleyicisidir. Ancak, hem Benign Prostat Hiperplazisi hem de Prostatitlerde de yükselmesi PSA'nın özgüllüğünü azaltmaktadır. Bu nedenle PSA'nın özgüllüğünü artırmak için PSA türevleri ve PSA kinetikleri kullanılmaktadır. Bu yeni kullanımlar, prostat kanseri tanısını artırmada yararlı olamadılar. Bundan dolayı arayışlar sürdürülmekte, PSA'nın yeni molekülleri ve türevleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Bu amaçla proPSA ve prostat sağlık indeksi ortaya çıkarılmıştır. Bu derlemede, prostat kanseri tanısında PSA, PSA türevleri, proPSA ve prostat sağlık indeksi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri; PSA; proPSA; prostat sağlık indeksi.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) insan kallikrein gen ailesinin ürünüdür. 19. kromozomun uzun kolunda q13.2-q13.4 lokalizasyonunda yer alır. Serin proteaz aktivitesine sahip olan PSA human kallikrein-3 olarak bilinmektedir, 34kDa ağırlığındadır.^[1] PSA prostat dokusunun kolumnar epitelyum hücrelerinden üretilir. Oluşan PSA, bu kolumnar hücrelerin etrafındaki bazal hücre tabakasını, bazal membranı, düz kas ve fibroblastları, kapiller membranı ve endotelial hücreleri aşarak sistemik dolaşıma katılır.^[2] Seminal sıvının jel kıvamını sağlayan semenogelin ve fibronektin proteinleri üzerine etki ederek seminal sıvının likefaksiyonunu sağlar. PSA, 261 aa'ten oluşan preproPSA olarak sentezlenir. 17 aa'lık öncü dizin ayrılarak 244 aa'lık proPSA oluşur. proPSA'nın humankallikrein 2 (hK2) ve az miktarda da humankallikrein 4 (hK4) tarafından bölünmesiyle matür, aktif PSA oluşur, 237 aa'tir.^[3]

Prostat Spesifik Antijen prostat kanseri (PCa) taramasında, günümüzde ilk adım olarak kullanılan en iyi serum belirleyicisi konumundadır. En çok kullanılan onkolojik belirteç olma özelliğini sürdürmektedir. Öncelikle prostat dokusu ve seminal sıvıda bulunmuş olmasına rağmen günümüzde tükrük bezi, pankreas ve meme dokusunda da salgılandığı bildirilmektedir.^[4] Fakat serum toplam PSA'nın gücü ve özgüllüğü düşük olduğundan PCa'nın tanısında yetersiz kalmaktadır. PSA, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve prostatitlerde de yükselmektedir. Bu nedenle eksikliği tamamlamak ve PSA'nın özgüllüğünü artırmak için; farklı PSA ilişkili serum belirleyicileri ve PSA türevleri kullanılmıştır. Bunlara rağmen PCa tanısını yüzde yüz ortaya koyan bir test bulunmamakta, arayışlar sürdürülmekte ve PSA'nın özgüllüğü ve duyarlılığı artırılmaya çalışılmaktadır.

¹Department of Biochemical, Ordu University Faculty of Medicine, Ordu, Turkey

²Department of Urology, Ordu University Faculty of Medicine, Ordu, Turkey

Submitted:
06.11.2013

Accepted:
06.01.2014

Correspondence:
Sema Nur Ayyıldız, MD,
Department of Biochemical,
Ordu University Faculty of
Medicine, Ordu, Turkey
Phone: +90 452 225 01 86-1453
E-mail: semana52@gmail.com

©Copyright 2014 by Turkish
Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Gereksiz biyopsilerden kaçınmak, prostat biyopsisine uygun hastaları belirlemek, çok sayıda yapılan biyopsileri azaltmak, erken tanı koymak ve erken tedaviye başlamak için PSA'nın tüm değerlendirmeleri gözden geçirilerek bu derleme planlanmıştır. Bu derlemenin amacı, prostat kanserinin belirlenmesinde rol oynayacak PSA ve PSA türevlerini, son dönemlerde popüler olmaya başlayan proPSA ve prostat sağlık indeksi konularına bir bütünlük içinde bakmak ve konunun önemini vurgulamaktır.

PSA ve PSA Türevleri

Toplam PSA (tPSA)

Prostat Spesifik Antijen 1979'ta ilk kez PCa hastalarının serumunda gösterildikten sonra gittikçe artan miktarda çok fazla çalışmaya konu olmuştur. Günümüzde rutin uygulamaya girmiştir. İlk PSA bakılma yaşı da 40 olarak önerilmektedir.^[5,6] Serumda ölçülebilen toplam PSA; proteolitik olarak aktif olan serbest PSA ve alfa 1 antikimotripsine bağlı PSA'dan oluşmaktadır.^[7] Yapılan ilk çalışmalarda 0-4 ng/mL aralığı normal olarak kabul edilmiştir. Ancak PCa'lı olguların yaklaşık %20-25'inde tPSA değerleri 4 ng/mL'nin altındadır, hatta PCPT çalışmasında 0,5 ng/mL'nin altında tPSA'sı olan hastalarda da PCa tespit edilmiştir.^[8,9] tPSA değeri 4-10 ng/mL iken PCa oranı %25, 10 ng/mL üstünde ise %67'lere ulaşmaktadır.^[10] tPSA değeri 4,0 ng/mL olarak alındığında PCa için duyarlık %20, özgüllük ise %60-70 arasında değişmektedir.^[11] Bu nedenle araştırmacılar kanser riskini ve kanserin agresifliğini öngörmede PSA türev ve kinetiklerini kullanmaya başlamışlar ve bu sorunları aşmayı ummuşlardır.

Serbest PSA (sPSA) ve Serbest/Toplam PSA (s/tPSA) yüzdesi

Serbest form toplam PSA'nın %5-40'nı oluşturmaktadır. sPSA, antiproteazlarla serumda kompleks oluşturamaz ve kanda bağırsız halde bulunur. Normal olarak tek başına değeri yoktur. sPSA yüzdesi olarak kullanılmaktadır. Formülasyon % sPSA=100 x sPSA/tPSA şeklindedir. Serbest PSA yüzdesi düşüklüğü, prostat kanseriyle birlikte olduğu gösterilmiştir ve birçok çalışma negatif biyopsi sayısını azaltmak için faydalı olduğunu ifade etmiştir.^[13] Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda sPSA'nın serumda 3 formda bulunduğu gözlenmiştir. Bunlardan biri, inaktif PSA'dır. ProPSA veya PSA'nın prekürsörü olarak bilinmektedir. Diğer ikisi ise BPSA (Nicked PSA) ve intakt PSA (iPSA)'dır.^[12] 2005'te yayımlanan bir meta analiz, sPSA yüzdesi kullanıldığında PCa saptanmasının artırılmasında faydalı olduğunu göstermiştir.^[13] Daha sonraları, sPSA'nın; proPSA, iPSA ve BPSA subformlarını içerdiği bulunmuştur. BPSA ve iPSA benign dokuyla birlikte bulunurken, proPSA'nın kanserle birlikte olduğu gösterilmiştir.^[14] s/tPSA, özellikle 4-10 ng/mL PSA değeri olan erkeklerde PCa'nın ayırt edilmesinde tPSA ölçümüne göre daha duyarlıdır.^[15] Prospektif çok merkezli bir çalışmada % s/tPSA değeri <%10 olanlarda %56 PCa bulunurken, >%25 olanlarda %8 oranında PCa bulunduğu gösterilmiştir.^[16]

Kompleks PSA (cPSA)

Serumda bağlı PSA olarak bulunurlar. Toplam PSA'nın %60-95'ini oluştururlar. %60-90 antikimotripsine (ACT), %10-20'si alfa 2 makroglobuline (AMG) ve %1-5'i de alfa 1 proteaz inhibitörüne (APİ) bağlıdır. PSA-AMG 6-7 dk da KC'den temizlenirken, PSA-ACT kompleksinin yarılanma ömrü 3 gündür. ACT, AMG ve APİ kompleksleri cPSA'yı oluştururlar.^[17]

BPSA ve Nicked PSA

Steuber ve ark.^[18] serumda internal olarak kırılmış çok zincirli sPSA'yı tespit etmek için farklı yöntemler kullanmışlardır. Ölçümlerinde kullandıkları Nicked PSA (sPSA-N) sPSA'dan tek zincirli sPSA formlarının çıkarılması ile ilgili değerdir. Hem serum BPSA hem de sPSA-N, iyi huylu prostat büyümesi (BPH) ile korelasyon göstermektedir. BPH için diğer PSA formlarından daha fazla anlamlı olduğu gösterilmiştir.

İntakt PSA

Serbest PSA'nın bir diğer alt fraksiyonudur. LNCaP hücrelerinden izole edildiği için klinikteki yeri halen tartışmalıdır.^[19]

PSA Dansitesi (PSAD)

Transrektal USG ile değerlendirilen prostat hacmi ile tPSA oranı olarak tanımlanmaktadır. Normal prostat epitelyumunun serum tPSA seviyesine katkısı 0,1 ng/mL, BPH dokusunun katkısı 0,3 ng/mL, PCa dokusunun katkısı 3,5 ng/mL olduğu tahmin edilmektedir.^[20] Transrektal USG cihaz ve doktor bağımlı olduğundan ve bireyler arasında stroma-epitelyum oranlarında farklılıklar bulunduğundan kullanımı kısıtlıdır.^[21] Catalona ve ark.^[22] PSAD oranının 0,1'e indirdiklerinde biyopsi tekrarının %90 duyarlılıkta %31 oranında azaltılabileceğini göstermelerine rağmen, sPSA değerleri ile de bu performans ulaşılabilmektedir. Bu nedenle günümüzde pratikte yeri bulunmamaktadır, akademik araştırmalarda kullanılmaktadır.

PSA Artış Hızı (Velosite)

Toplam PSA hızı (ng/mL/yıl), tPSA'nın yıllık mutlak artışı olarak tanımlanmıştır. Serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olanlarda başlangıçta kanser tanısına yönelik 0,75 ng/mL/yıl artış olarak tanımlandı, ancak daha sonra 0,35 ng/mL artışların PCa mortalitesi ile de ilgili olduğu gösterildi.^[23,24] Halen kabul edilmiş PSA artış hızı eşik değeri yoktur.

PSADT (PSA İkilene Zamanı)

Toplam PSA düzeyinin ilk belirlenen değerin 2 katına kaç ay sonra çıktığını gösteren hesaplamadır. $[\log(2) \cdot T_2 - T_1 (\text{zaman farkı})] / [\log \text{PSA}_2 - \log \text{PSA}_1]$ formülüyle hesaplanmaktadır. Tanıdan çok tedavinin aşamalarında, rekürrenslerde önemlidir.^[25]

Yaşa özgü PSA

Son çalışmalarda, serum tPSA değeri ve prostat hacmi arasında yaşa bağlı olarak logaritmik bir korelasyon gözlenmiştir. Genç

hastalarda duyarlılığı önemli ölçüde artırmış, ancak yapılan biyopsi sayısı da %45 oranında artmıştır, diğer taraftan 60 yaş üzerinde de klinik önemli PCa'nın %20-60 oranında arttığı bildirilmiştir. Bu nedenlerden dolayı, tek başına anlamlı bir parametre değildir.^[26,27]

Toplam PSA 2-4 ng/mL aralığı

Bu aralıktaki PSA değerlerinde PCa insidansı birçok rapora konu olmuştur. PCPT çalışmasında PSA'nın 4'ün altında olduğu kontrol grubunda %15 gizli PCa, %14'ünde yüksek dereceli PCa tespit edilmiştir. tPSA değeri 0,5 ng/mL'den az olduğunda %10; 0,5-1,0 ng/mL'de %10; 1,1-2,0 ng/mL'de %17; 2,1-3 ng/mL'de %24; 3,1-4 ng/mL'de %27 oranında PCa bulunmuştur. Bu sonuçlara göre 2-4 ng/mL arasında klinik olarak oldukça anlamlı PCa oranları bulunduğu önemli hale gelmektedir. Punglia ve ark.^[28], tPSA değerinin 4,1'den 2,6'ya düşürdüklerinde kanser bulunma oranının %18'den %36'ya yükseldiğini ve tPSA 4,0 ng/mL'nin üzerinde tarama yapıldığında kanserlerin %84'ünün kaçırılabileceğini rapor etmişlerdir.

ProPSA (pPSA)

Prostat Spesifik Antijen'nin prekürsörüdür. 244 aa'tir. Transizyonel hiperplazik zondan daha çok periferel zondaki kanserli dokudan salgılanır. Hem dokuda hem de serumda bulunmaktadır. Malign hücrelerde ve yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziler (H-PIN)'de zengindir. Sıklıkla [-7] pPSA olarak tanımlanmaktadır. Fakat bazı son yayınlar bu pPSA'nın da dallandığını ileri sürmektedir.^[29] Diğer önemli formu [-2]pPSA (p2PSA)'dır ve 239 aa'tir ve Mikolajczyk ve ark.^[30] tarafından tanımlanmıştır, bu form PCa'lı dokuda ve sonradan da serumda saptanmıştır. Peter ve ark.^[31] ise farklı bir yaklaşım kullanarak PCa'lı hastalarda serumda farklı formlar elde ettiler. Bu formlardan [-7] ve [-5] pPSA daima bulunmaktaydı, halbuki [-2] ve [-1] pPSA sadece üç hastada bulunmuştu. [-6] ve [-4] pPSA ise serumda saptanamamıştı. Serumda en stabil formun p2PSA olduğu gösterilmiştir.^[14]

ProPSA ile ilgili yapılan çalışmalarda; tPSA/pPSA, pPSA/sPSA, pPSA/sPSA/tPSA, pPSA/BPSA ile ilgili oranlar belirlenmiştir. Bu çalışmaların bir kaçı gözden geçirildiğinde; Khan ve ark.^[32], 4-10 ng/mL arasındaki tPSA olanlarda gereksiz biyopsiden kaçınmak amacıyla baktıkları pPSA'nın %90 duyarlılıkta %44 özgül olduğunu, diğer yazarlar, s/tPSA %33 duyarlı iken tPSA/pPSA oranının %75 duyarlı olduğunu belirtmişlerdir.^[12] Yapılan diğer çalışmalarda; s/t PSA oranının %15 ve altında olan olgularda pPSA ve BPSA'nın kullanımını değerlendirmişler, tPSA'sı 1,8-24 ng/mL olan hastalarda pPSA/BPSA'yı %90 duyarlılıkta %46 özgül bulunmuştur.^[32] Miyakubo ve ark.^[12], 257 biyopside; tPSA değeri 4,1-20 ng/mL arasında olan hastalarda s/tPSA, pPSA/tPSA, pPSA/sPSA, pPSA/sPSA/tPSA, PSAD ve PSATZD, gleason skor (GS) ilişkilerini değerlendirmişler, PSA

değeri 4,1-10 ng/mL arasındaki hastalarda; s/tPSA oranının kanser olanlarda olmayanlara göre anlamlı fark gösterdiğini, pPSA/sPSA ve pPSA/sPSA/tPSA oranı, PSAD ve PSATZD'nin kanserlilerde anlamlı yüksek olduğunu, GS 7 ve üzerine çıktıkça bu değerlerin arttığını bildirmişlerdir. Catolana ve ark.^[33] da, bu oranların PCa için oldukça faydalı olacağını bildirmişlerdir. Bu bağlamda en iyi belirleyicinin p2PSA olduğunu ifade etmişlerdir. Klinik olarak agresif kanserlerin bu yolla saptanabileceğini patolojik çalışmalarla ortaya koymuşlardır. Stephan ve ark.^[34] ise, s/t PSA'nın %10'nun altında olduğu alt grupta pT2 ve pT3 arasında [-5,-7] pPSA açısından anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. pPSA/sPSA/tPSA oranları; GS <7 ve GS ≥7, pT2 ve pT3 arasında farklılık gösterirken diğer çalışmalarda da PSA değeri 10,1-20,0 arasında olanlarda GS 8-10 ile ciddi ilişkili olduğu gösterilmiştir. Miyakubo ve ark.^[12], pPSA/sPSA oranının özellikle GS 6 olanlarda PCa'lı hastaları tespit etme gücünü arttırdığını bildirmişlerdir. Bundan dolayı özellikle genç hastalarda, yaşam beklentisi olanlarda, ciddi komplikasyon gelişmeden pPSA'nın çok faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir. pPSA/sPSA ve pPSA/sPSA/tPSA oranları uzun yaşam beklentisi olan genç erkeklerde definitif tedaviye gitmeden önce GS komponenti ile birlikte riskin tanımlanmasında önemlidir.

Ancak diğer taraftan Bengma ve ark.^[29] yaptıkları bir çalışmada; tPSA yüksekliği bulunan hastalarda PCa ve BPH'ı ayırt etmek için [-7,-5] pPSA, hK2 ve sPSA kullanmışlar ve pPSA'nın kombinasyonlarını tanı ve tümör derecesi ile korelasyonunu gösterememişler ve etkilerinin sınırlı olduğunu ifade etmişlerdir. Bununla beraber, p2PSA daha iyi bir belirleyici olabileceği vurgulanmıştır. Buna karşılık diğer taraftan 119 erkekte PSA 2,5-4 ng/ml olanlarda ise pPSA/tPSA yüzdesi kanserlerin saptanmasını daha doğruluk payı ile arttırmıştır. pPSA yüzdesinin kullanılması küçük örneklerde dahi gereksiz biyopsi sayılarını anlamlı olarak azaltmıştır.^[35]

Bin doksan bir erkekte pPSA/tPSA oranı sPSA yüzdesiyle karşılaştırılmıştır. Bunlardan 2-4 ng/mL tPSA'sı olanlarda (n=555) biyopsi sonucuyla % pPSA karşılaştırıldığında % pPSA %90 oranında PCa'yı doğru olarak saptamıştır. Düşük toplam PSA aralığında % pPSA'nın %s PSA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı vardır. GS 7'nin üzerinde ise pPSA'nın anlamlı derecede yüksek olduğu ve agresiflik yönünde önemli bir adım gösterebileceği, özellikle pPSA, PCa'lı hastaların GS 7 ve üzeri olanlarda GS 6 ve daha altında olanlara göre %50 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışma sonucunda pPSA kanserleri erken saptamanın yanında tedavide de daha agresif olmayı ya da bekle gör yapmayı bizlere sağlamaktadır.^[35,36]

Beckman Coulter cihazı ile p2PSA uygulamasının gelişmesi, prostat kanserinin saptanmasında yeni çalışma sahaları açmıştır. tPSA'sı 2,5-10 arasında olanlarda yapılan birkaç çalışmada; PCa ve BPH arasındaki ikilemin ayırımında p2PSA/sPSA oranının

tPSA veya % sPSA'ya göre PCa açısından daha anlamlı olduğu bildirilmiştir.^[14]

Naya ve ark.^[37], tPSA değerinin 4,4-8,5 ng/mL olması durumunda PCa olan ve olmayan hastalar arasında pPSA düzeyi ve pPSA yüzdesi açısından anlamlı farkın olmadığını belirtirken, Catalona ve ark.^[38], 2-10 ng/mL aralığında PCa olanlarda % pPSA değerinin arttığını gözlemlemişler, % sPSA'ya göre PCa tanısı için daha duyarlı ve özgül olduğunu, ancak patolojik evrenin pPSA yüzdesi ile ilişkili olmadığını ifade etmişlerdir. Mikolajczyk ve ark.^[39] da, 4-10 ng/mL'de % pPSA'nın % sPSA'ya göre PCa için daha yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değeri sahip olduğunu ifade ederlerken, de Viries ve ark.^[40] ise <15 ng/mL değerlerinde tPSA'da pPSA yüzdesinin PCa'nın prognozu ile ilişkisinin olmadığını, yüksek pPSA düzeyinin ise tPSA 4-10 ng/mL'de kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Human Kallikrein-2 (hK2)

Prostat dokusundaki [-7] pPSA, seminal sıvıda fizyolojik bir fonksiyonla hK2'nin aktivasyonu ile mature PSA'ya çevrilmektedir. hK2, PSA ile yakından ilişkili kallikrein ailesine ait bir proteindir.^[41] Prostat kanserinde; hK2'nin farklı prekürsör formları bulunmaktadır.^[42] Teorik olarak hK2, PSA düzeyleriyle ilişkilidir, doku ve serumdaki formu bağlıdır ve potansiyel bir tümör belirleyicisidir. Daha önceki bir çalışmada hK2, prostat kanserinden BPH'ı ayırt etmede faydalı olabileceği görülmüştür. Bu nedenle; hK2 ve hK2*PSA /sPSA değerleri patolojik tm dereceleri arasındaki farklılaşmada kullanılabilir. Ön çalışmalar prostat dokusunda tümör hacmine bağlı bir belirleyici olarak değerli olduğunu göstermiştir.^[43,44]

ProPSA ve Prostat Sağlık İndeksi (phi)

Prostat kanseri olasılığını gösteren matematiksel bir denklemdir. Bu denklemde tPSA, sPSA ve [-2] pPSA bulunmaktadır. Denklem; $(p2PSA/sPSA)^*/\sqrt{tPSA}$ şeklindedir.^[14] Yüksek phi değerlerinin yüksek kanser olasılığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Le ve ark.^[45], ROC analizi kullanarak yaptıkları çalışmada AUC 0,77 ile diğer tümör belirteçleri arasında en yüksek performansın phi'de olduğunu göstermişlerdir. phi %33 özgüllük ile sPSA/tPSA'nın yaklaşık iki katı özgüllük değerine ulaştığı gösterilmiştir. ROC analizinde phi 0,72 ile en yüksek AUC değerine sahiptir ve % sPSA ile phi arasındaki fark 0,0001 değeri ile ileri derecede farklılık göstermektedir.^[46]

On iki çalışmanın bir meta analizinde; % p2PSA ile phi özgüllüğü ve duyarlılığı elde edilmeye çalışılmıştır. Ancak bu çalışmaların sadece üçünde cut-off değerleri kullanılabilir. Bazı çalışmalarda da p2PSA'nın ticari olmayan uygulamaları kullanılmıştır. Heterojen grupların daha fazla olduğu bu meta analiz incelendiğinde; klinik olarak kabul edilebilen %90'lık duyarlılıkta, özgüllük p2PSA için %32 (%21-%49), phi için

%32 (%26-%43) idi. Sonuçlar p2PSA için AUC 0,635 ve 0,780; phi için AUC 0,703 ve 0,77 arasındaydı. Özgüllük olarak p2PSA %89, phi ise %81 idi.^[14,39,47-49] Bu meta analizde % p2PSA ve phi, 2-4 ve 4-10 ng/mL tPSA arasındaki hastalarda da benzer performansa sahip olduğu görülmektedir.^[14] Çalışmaların çoğunda % sPSA için AUC'ü % p2PSA'nın AUC'den daha yüksek olduğu bu meta analizde gösterilmiştir.^[14] Fakat Sokoll ve ark.^[49], %p2PSA için AUC'ün, tPSA 2-10 ng/mL arasında olan hasta gruplarında sPSA'ya göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç, % p2PSA'nın PSA aralığı 2-10 ng/mL olan erkek hastalarda prostat kanseri saptamada faydalı bir test olabileceğinin altını çizmektedir.^[49] Bu meta analizde phi türev testlerinin % p2PSA ile benzer veya biraz daha iyi olduğu görülmektedir.^[14] Yapılan çalışmalarda yapay zeka (ANN) ile PSA türev testlerinin performansı veya logistik regresyon analizleri p2PSA'dan daha iyi olduğu belirtilmiştir. En iyi sonuçlar Stephan ve ark.^[34] tarafından AUC 0,85 ve 0,84 arasında olarak ANN ve logistik regresyon modelleri kullanılarak sunulmuş, % p2PSA, % sPSA, tPSA ve yaşı içeren ANN % sPSA, veya % p2PSA, %90 ve %95 duyarlılıkta %17-%28 özgüllükte artışla daha iyi anlamlılık sağlamıştı.

Bu sonuçlar % p2PSA ve phi'nin prostat kanseri saptamak için gereksiz biyopsi sayısının azaltılmasında özgüllüğü arttırdığını göstermekteyken bu testlerin cut-off değerleri makalelerin çoğunda gösterilememiştir. % p2PSA için cut-off değeri %90 duyarlılıkta Mikolajczyk ve ark.^[39] tarafından %2,5; Miyakubo ve ark.^[47] tarafından %1,06 idi. phi için cut-off değerleri Miyakubo ve ark.^[47] ile Catalona ve ark.^[48] çalışmalarında birbirine benzerdi, %90 duyarlılıkta %24,5'a %21,1 idi. Catalona ve ark.^[48], phi'nin yaşla değişmediğini, bu nedenle gençlere ve yaşlılara PCa'yı saptarken rahatlıkla uygulanabileceğini belirtmektedirler.

Maliyet analizi yapıldığında ise, p2PSA'nın hem tPSA'dan hem de sPSA'dan 2-3 kez daha fazla maliyeti olmasına rağmen %p2PSA ve phi, PCa saptanmasında global maliyeti azaltmaktadır. İlave kan test maliyeti, gereksiz biyopsilerden kaçınmak ve doktor vizite ücretlerinin maliyetlerini kompanse etmektedir.^[14]

Pro2PSA yüzdesi ve phi nin PCa agresifliği ile ilişkili olabileceğini GS \geq 7 ve lokal ileri evreli hastalarda daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir.^[14,49] Yeni teşhis edilen tümörlerin 1/3'ü anlamsız prostat kanseri görüntüsüne sahip olduğuna ilişkin bilgiler bulunmaktadır^[50] ve bu hastalar aktif izlem adaydırlar. Bununla beraber, standart belirleyiciler, tPSA, biyopsi, GS ve pozitif biyopsi kor sayısı kullanılarak bu hastaların tanımlanması daha uygun tedavi seçimi için ve PCa'nın agresifliğini doğru tahmin etmede yetersizdir. Bu nokta, lokalize PCa'lı 731 erkekte gözleme karşı radikal prostatektominin etkinliğini karşılaştıran PIVOT çalışması ile

konfirme edilmiş, tPSA'sı 10'un üzerinde olan orta ve yüksek riskli hastalarda radikal prostatektominin surveyi arttırdığı ifade edilmiştir.^[51]

Multivariete analizleri kullanılarak, Guazzoni ve ark.^[52], % p2PSA ve phi birlikteliğinde yüksek patolojik gleason skor veya yüksek patolojik evrenin tahmin edilmesinde biyopsi GS ve klinik evre, % sPSA, tPSA, hastanın yaşı temel alınan bir modelde tahmin doğruluğunun arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, de Vries ve ark.^[40], agresif ve agresif olmayan tümörler arasındaki farklılık için Epstein kriterlerini kullanarak prostat kanserli erkeklerde tedavi stratejilerinin seçiminde % p2PSA sonuçlarının umut verici olduğunu ifade etmişlerdir. Son olarak, Isharwal ve ark.^[53] bir çalışmada, aktif izlemde olan hastalarda % p2PSA ve phi sayesinde biyopsi oranlarının azaltıldığı gösterilmiştir. Sonuçlar, % p2PSA ve phi yüksek ve düşük riskli prostat kanseri ayırabileceğini ileri sürdüğünü göstermektedir.

Lazzeri ve ark.^[54], tPSA 2-10 ng/mL olanlarda p2PSA derivelerinin PCa'yı öngörmeyi arttırdığını çok merkezli Avrupa çalışmasında gösterdiler. Bu çalışmada; biyopsi öncesi tPSA, sPSA, p2PSA serum değerleri biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Yüksek duyarlılık değerlendirmesinde; % sPSA, en iyi kombinasyon değerlendirmesinde; % p2PSA, phi ve sPSA, yüksek özgüllük değerlendirmesinde % p2PSA ve phi hem duyarlılık ve özgüllük hem de pozitif prediktif değer ve negatif prodiktif değerler arasında tümünde ilk sırayı almışlardır. Gereksiz biyopsiden kaçınmada % sPSA, %57,4 ile ilk sırayı alırken PCa'yı kaçırma da yine % sPSA, %43,9 ile ilk sıradaydı. ROC analizinde; GS \geq 7 hastalıkta ilk üç sırada phi (AUC: 0,65), % p2PSA (AUC: 0,64) ve % sPSA (AUC: 0,59) bulunmaktaydı. Sonuç olarak tPSA'sı 2-10 ng/mL olanlarda başlangıç biyopsilerinde PCa'yı öngörmede en kuvvetli parametrelerin % p2PSA ve phi olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, toplam PSA, sPSA yüzdesi, s/t PSA, diğer PSA türevleri, PSAD, PSA velositesi, PSADT, yaşa özgü PSA ile PCa'ne tanı koyma açısından bakıldığında gereksiz biyopsi sayılarını azaltmadığı, aktif izlemde sıkıntılar yaşandığı, önemsiz PCa'lerinin önemli hale getirildiklerini gösteren karmaşa devam etmektedir. Bu karmaşanın önlenmesi, gereksiz biyopsilerin azaltılması, erken tanıyı ortaya çıkarmak gibi gerekçelerle PSA ile ilgili çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir. Umud eden bu çalışmalardan biri de pPSA, pPSA türevleri ve phi'dir. Bu konuda bazı çalışmalar hariç, gereksiz biyopsileri ve aktif izlemli hastaların oranını azalttığı, GS ile paralellik gösterdiği, agresif tümörleri saptamada daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bunlara rağmen PCa tanısı için halen %100 tanı koyduran bir test halen mevcut değildir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.N.A., A.A.; Design - A.A., S.N.A.; Supervision - A.A., S.N.A.; Funding - A.A., S.N.A.; Materials - A.A.; Data Collection and/or Processing - A.A.; Analysis and/or Interpretation - S.N.A., A.A.; Literature Review - S.N.A., A.A.; Writer - S.N.A., A.A.; Critical Review - A.A., S.N.A.; Other - S.N.A., A.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.N.A., A.A.; Tasarım - A.A., S.N.A.; Denetleme - A.A., S.N.A.; Kaynaklar - A.A., S.N.A.; Malzemeler - A.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.A.; Analiz ve/veya yorum - S.N.A., A.A.; Literatür taraması - S.N.A., A.A.; Yazıyı yazan - S.N.A., A.A.; Eleştirel İnceleme - A.A., S.N.A.; Diğer - S.N.A., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ. Primary structure of a human glandular kallikrein gene. *DNA* 1987;6:429-37.
- Doğan B, Atmaca AF. Prostat kanserinde tümör belirteçleri. *Üroonkoloji, Genişletilmiş 2. Baskı*, (Ed: Dinçel Ç.), İzmir. Meta Basım 2013;29-35.
- Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:29-38.
- Acar Ö, Şanlı Ö. PSA: Tarihçe, biyokimyasal ve klinik özellikler ve izoformları. *Türk Urol Sem* 2012;3:49-54.
- Myrtle J, Ivor L. Measurement of PSA in serum by two immunometric method. (Hybritech Tandem-R/Tandem-E PSA). In: Catalonia WH, Coffey DS, Karr JP, editors. *Clinical aspects of prostate cancer: Assessment of new diagnostic and management procedures*. New York. Elsevier 1989;161-71.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71.
- Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993;39:2483-91.
- 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. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-5.
- Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuncy C, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-

- specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 1995;46:187-94.
10. Baltacı S, Gökçe İ. Ürolojide tümör belirleyicileri. Moleküler üroloji, ürolojik hastalıkların moleküler temeli. (Ed, Türkeri L, Özer A, Narter F.) Üroonkoloji Derneği, İstanbul 2013;365-78.
 11. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009;182:2232-41.
 12. Miyakubo M, Ito K, Yamamoto T, Takechi H, Ohi M, Suzuki K. Prostate-specific antigen: its usefulness in the era of multiple-core prostate biopsy. *Int J Urol* 2009;16:561-5.
 13. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386-99.
 14. Filella X and Gimenez N. Evaluation of [-2] proPSA and prostate health index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:729-39.
 15. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW. Biomarkers for prostate cancer. *Annu Rev Med* 2009;60:139-51.
 16. Carter HB, Partin AW, Luderer AA, Metter EJ, Landis P, Chan DW, et al. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology* 1997;49:379-84.
 17. Björk T, Ljungberg B, Piironen T, Abrahamsson PA, Pettersson K, Cockett AT, et al. Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha 1-antichymotrypsin from serum. *Urology* 1998;51:57-62.
 18. Steuber T, Nurmikko P, Haese A, Pettersson K, Graefen M, Hammerer P, et al. Discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurements of single chain, intact free prostate specific antigen. *J Urol* 2002;168:1917-22.
 19. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem* 1990;194:755-63.
 20. 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;317:909-16.
 21. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143:747-52.
 22. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997;158:2162-7.
 23. Carter HB, Ferrucci L, Ketterman A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, 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.
 24. Şahin AF, Divrik RT. PSA. Prostat kanseri. Üroonkoloji. Üroloji masaüstü başvuru kitabı. (Ed, Tekgül S.), İris Yayıncılık, İstanbul, 2013;425-7.
 25. Günay LM, Yazıcı S, Özen H. PSA nereden nereye gidiyor? Üroonkoloji Bülteni 2011;2:5-10.
 26. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996;335:345-6.
 27. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Can J Urol* 1995;2:23-9.
 28. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003;349:335-42.
 29. Bangma CH, Wildhagen MF, Yurdakul G, Schröder FH, Blijenberg BG. The value of (-7, -5) pro-prostate-specific antigen and human kallikrein-2 as serum markers for grading prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:720-4.
 30. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:6958-63.
 31. Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoessel W. Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res* 2001;61:957-62.
 32. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Sokoll LJ, Chan DW, et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol* 2003;170:723-6.
 33. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Horninger W, et al. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171:2239-44.
 34. Stephan C, Meyer HA, Paul EM, Kristiansen G, Loening SA, Lein M, et al. Serum (-5, -7) proPSA for distinguishing stage and grade of prostate cancer. *Anticancer Res* 2007;27:1833-6.
 35. Tuma R. Improving prostate cancer diagnosis with serum-based tests. *New Center* 2003;25:50.
 36. Naya Y, Fritsche HA, Badkamkar VA, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Babaian RJ. Volume-based evaluation of serum assays for new prostate-specific antigen isoforms in the detection of prostate cancer. *Urology* 2004;63:492-8.
 37. Naya Y, Fritsche HA, Badkamkar VA, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Babaian RJ. Evaluation of precursor prostate-specific antigen isoforms ratios in the detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2005;23:16-21.
 38. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, Evans CL, Linton HJ, Amir Khan A, 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.
 39. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem* 2004;50:1017-25.
 40. de Vries SH, Raaijmakers R, Blijenberg BG, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Schröder FH. Additional use of [-2] precursor prostate-specific antigen and "benign" PSA at diagnosis in screen-detected prostate cancer. *Urology* 2005;65:926-30.
 41. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Young CY, et al. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression

- in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology* 1997;49:857-62.
42. Kumar A, Mikolajczyk SD, Hill TM, Millar LS, Saedi MS. Different proportions of various prostate-specific antigen (PSA) and human kallikrein 2 (hK2) forms are present in noninduced and androgen-induced LNCaP cells. *Prostate* 2000;44:248-54.
 43. Recker F, Kwiatkowski MK, Piironen T, Pettersson K, Huber A, Lümnen G, et al. Human glandular kallikrein as a tool to improve discrimination of poorly differentiated and non-organ-confined prostate cancer compared with prostate-specific antigen. *Urology* 2000;55:481-5.
 44. Haese A, Graefen M, Steuber T, Becker C, Pettersson K, Piironen T, et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. *Prostate* 2001;49:101-9.
 45. Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, 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.
 46. Semjonow VS. The Beckmn Coulter Health Index (phi) increases specificity of detection of prostate cancer and may reduce the number of negative biopsies. IFCC World-Lab 15-19 May 2011, Berlin. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:874.
 47. Miyakubo M, Ito K, Yamamoto T, Suzuki K. Diagnostic significance of [-2] proPSA, total and transition zone prostate volume adjusted PSA-related indices in Japanese men with total PSA in the 2.0 to 10.0 ng/ml range. *Eur Urol Suppl* 2011;10:65.
 48. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650-5.
 49. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, 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;19:1193-200.
 50. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH, et al. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol* 2006;50:475-82.
 51. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
 52. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:455-66.
 53. Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program. *Urology* 2011;77:763.
 54. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013;63:986-94.