

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA)

Tzevat Tefik*, Tarık Esen*

PROSTAT KANSERİ

Erkeklerde yaş ilerledikçe ortaya çıkan, en yaygın görülen ve akciğer kanserinden sonra en ölümcül olan kanser türüdür. 50 yaşından sonra risk artmakta olup, 60-80 yaş arasında oldukça yükselmektedir.

PROSTAT KANSERİ TANISINDA PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN

PSA, prostat kanseri tanısında, tedavi planlanmasında ve tedavi sonrası izlemede tümör biliminde bugüne dek eşine az rastlanmış bir başarı ve yaygınlıkla kullanılmış bir belirteçdir. PSA, prostat dışında çok az oranda periüretral glandlar, endometriyum ve normal meme dokusundan sentezlenir. Meme, adrenal ve böbrek kanserlerinde de kanda ölçülebilir (1,2,3). Organa özgü karakteri ile prostata ait tüm klinik durumlarda da düzeyi yükselir.

PSA'nın yoğun kullanımı, diğer tümörlerde pek az rastlanır bir şekilde prostat kanseri sınıflamasında özel bir yeri vardır. PSA, prostat kanseri tanısında ileri evreden erken evreye doğru dramatik bir kaymaya neden olmuş, ve bunun sonucu olarak yeni tanı konan olguların en az yarısı uygun tedavi yaklaşımları ile tam sağkalım şansını yakalamıştır. Yaklaşık 2 dekadlık bu parlak klinik bilançooya rağmen PSA bugün ürolojide en çok tartışılır konuların başındadır. PSA ya dayalı tarama programlarının klinik önemsiz kanser tanısını arttırdıkları böylece gereksiz tedavilere yol açtıkları, eleştirileri haklı olarak görünse de, PSA, yerine daha iyisinin konacağı güne kadar üroloji pratiğinin vazgeçilmez öğesi olmayı sürdürecektir.

PSA'nın Tarihçesi

PSA ile ilgili kronolojiye baktığımızda; ilk olarak Ablin ve ark. 1970 yılında prostatta çeşitli antijenlerin varlığını gösterdikleri görülür (4). 1971 yılında Hara ve ark. seminal sıvıda PSA'yı tanımladıktan sonra, 1979 yılında Wang ve ark. prostat dokusunda PSA'yı pürifiye etmişlerdir (5,6). Serumda PSA'nın ilk ölçümü ise Kuriyama ve ark. tarafından 1980 yılında gerçekleştirilmiştir (7). Catalonia ve arkadaşları 1991 yılında, Brawer ve arkadaşları ise 1992 yılında ilk PSA'ya dayalı tarama raporlarını yayınlamıştır (8,9).

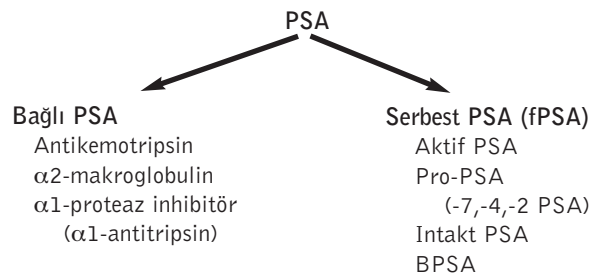
Benson ve arkadaşları 1992 yılında PSA dansitesini, Carter ve arkadaşları ise PSA hızını, 1993 yılında Christensson ve arkadaşları serbest/total PSA'nın tanısallık kullanımını, Oesterling ve arkadaşları yaşa özgü PSA'yı, PSA'nın özgüllüğünü artırmak için kullanmaya başlamıştır (10,11,12,13,14). 2003 yılında Catalonia ve arkadaşları da ProPSA ve BPSA çalışmalarının sonuçlarını yayınlamıştır (15).

PSA'nın Moleküler Özellikleri

PSA, 19. kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan, %93'ü aminoasit ve %7'si karbonhidrattan oluşan tek zincirli, 237 aminoasit içeren kallikrein ailesi üyesi bir glikoproteindir (16,17). Kallikrein nomenklaturünde hK-3 olarak anılmaktadır.

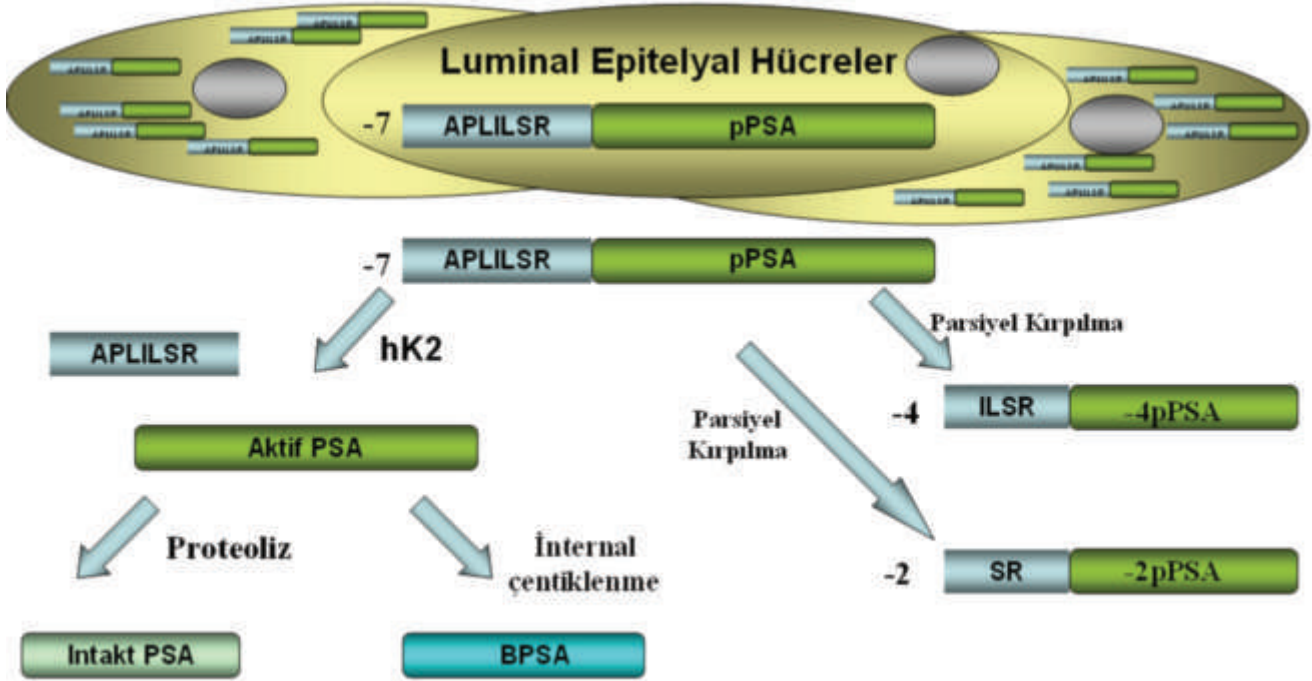
PSA, prostatik duktal epitelyum ve prostatik asini hücrelerinde sentez edilir (18). Başlangıçtaki PSA formuna 'PreproPSA' adı verilir. PreproPSA endoplazmik retikulum membranından girdikten sonra ProPSA oluşur. ProPSA'nın da enzimatik olarak inaktif olduğu kabul edilmektedir. Sekresyonun hemen öncesinde veya sonrasında enzimatik olarak aktif PSA molekülü oluşur. PSA seminal koagulumu likefiye edici etkiye sahiptir. Böylece spermatozoaların hareketi sağlanmış olur (19).

PSA, seminal sıvıda yüksek, serumda ise düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (20). Serumdaki PSA hem bağlı hem serbest formda bulunur. Büyük çoğunluğu alfa-1-antikimotripsin ve alfa-2-makroglobulin gibi proteaz inhibitörlerine bağlıdır (20). İmmünojenik testlerle ölçülebilen; total PSA, proteolitik olarak aktif olan serbest PSA ve alfa-1-antikimotripsine bağlı olan PSA'dır (21). Bağlı PSA serumdan karaciğer yoluyla atılır (22). Serum total PSA'nın yarı ömrü 3 gündür (23). PSA izoformlarının sınıflaması ve moleküler yapıları şekil I de verilmiştir.



* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Şekil I: PSA izoformlarının sınıflaması ve moleküler yapıları. Hücre içinde preproPSA 7 aminoasitli proPSA'ya dönüştükten sonra diğer izoformlara dönüşmektedir.



Serum PSA Değerini Etkileyen Faktörler

Serum PSA değerleri prostat kanseri dışında; prostat hastalıkları, prostat manipülasyonları, ürolojik girişimler ve medikal tedaviler sonrasında geçici olarak etkilenmektedir. Ancak çok daha önemlisi aynı kişide bir anormal değeri takip eden 2-3 haftalık süreçte alınan yeni değerlerin gösterdiği çeşitliliğidir. Bu arada değişik laboratuvarların değişik PSA izoformları için farklı ölçüm metodları kullandığı da belirtilmelidir.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılan finasterid ve dutasterid, 3-6 aylık tedavi sonrasında hastaların serum PSA değerlerini yaklaşık %50 oranında düşürmekte ancak serbest/total PSA oranını etkilememektedir (24). Gerçek PSA değerinin belirlenmesi, saptanan serum değerinin ikiyle çarpılmasıyla mümkündür.

Ejakülasyon serum PSA değerinde 49 yaş üzeri erkeklerde artışa neden olabilmekte iken yapılan çalışmalar 40 yaş altında böyle bir etki göstermemiştir (25). Dolayısı ile özellikle 40 yaş üzerinde (40-49 yaş arası etki hakkında kanıt bulunmamakla birlikte) beklenmedik yüksek serum PSA değerleri ile karşılaşıldığında yakın zamanlı ejakülasyon anamnezi sorgulanmalıdır.

Akut prostatit, kronik prostatit, üriner retansiyon, sistoskopi ve üretral kateterizasyon değişik derecelerde serum PSA değerini etkilemektedir (26,27,28). Prostat masajı sonrası serum PSA değeri yaklaşık 2 kat artsa da parmakla rektal

muayenenin (PRM) PSA değerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (29). Transrektal ultrasonografinin (TRUS) anlamlı etkisi olmamasına karşın prostat iğne biyopsisiyle PSA değerlerinde anlamlı artış olmaktadır (30). Ayrıca, intravezikal BCG tedavisinin serum PSA değerinin yükselmesine neden olduğu saptanmıştır (30).

Hipogonadik genç erkeklerde eksojen testosteron preparatlarının PSA'yı artırmadığı bilinmektedir. Bisiklete binme ve fiziksel egzersizin PSA üzerindeki etkileri de tartışmalıdır (31,32,33,34,35,36).

PSA değerinin gerçek serum düzeyine dönmesi için; ejakülasyon ve üriner retansiyon sonrası 48 saat, akut prostatit, prostat biyopsisi sonrası 6-8 hafta beklemek akılcı olacaktır. İntravezikal BCG tedavisi sonrasında serum PSA değerinin 3 ay içinde normal değerlere döndüğü bildirilmiştir (37,38,39).

Yüksek olarak değerlendirilen PSA'nın antibiyotik verilerek düşüp düşmediğinin gözlenmesi sık başvurulan, tartışılabilir ama en uygun ifade ile arkasında ciddi kanıt bulunmayan bir durumdur. Aktif üriner enfeksiyon, tipik kronik prostatit alevlenmesi, CRP yüksekliği ile seyreden sistemik enfeksiyonlar ve akut prostatit varlığı bu tartışmanın dışındadır. Bu durumlar dışında antibiyotikle PSA'nın düşmesi PSA değişkenliği ile de gayet rahat açıklanabilir ve kanseri kesinlikle dışlamaz.

PSA'nın Tanıdaki Yeri

Prostat kanseri tanısı serum PSA değeri ve PRM nin birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanması ile gerçekleşir. PSA'nın ve PRM'nin ayrı ayrı pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42 ve %31 olarak saptanmıştır. Birlikte değerlendirildiğinde bu oran %60'a yükselmektedir (40). Amerikan Üroloji Derneği ve Amerikan Kanser Derneği 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa serum PSA değerine bakılmasını önermektedir (41). Ayrıca aile öyküsü olanlarda yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması önerilmektedir.

Klinisyen için sorun PSA değerinin yorumunda yatmaktadır. Geleneksel olarak serum PSA değeri için üst sınır 4 ng/ml kabul edilmiştir. Oysa ki, kanserli olgularının yaklaşık %20-25'inde PSA değeri normal sınırlar içindedir (67). PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial: Prostat Kanseri Önleme Çalışması) 0.5ng/ml düzeyinin altında dahi prostat kanseri görülebileceğini göstermişken PSA için kritik sınır ifadesi hem zorlaşmakta ama hemde manasızlaşmaktadır. PSA'nın prostat kanserini ayırt etmedeki bu yetersizliği nedeniyle çok farklı ölçütlerin kullanılması önerilmiştir. Serum PSA değerinin yaşa göre değerlendirilmesi, serum PSA değerinin prostat volümüne göre ayarlanması (PSA dansitesi), yıllık PSA artışı (PSA hızı), serbest PSA ve kompleks PSA gibi yöntemler bu amaçla gündeme gelmiştir.

Yaşa Özgü PSA

BPH'lı olgularda ortalama yıllık serum PSA artışı 0,1-0,5 ng/ml arasında olmaktadır. Yaşla birlikte prostattaki BPH dokusunun artması ortalama 1,8 ml/yıl kadardır (42). Son çalışmalar, BPH'lı hastalarda prostat volümü ve PSA arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmakta olup serum PSA değeri ve prostat volümü arasında yaşa bağımlı logaritmik doğrusal bir bağlantı olduğu saptanmıştır (43).

Oesterling ve arkadaşları, yaşa özgü PSA referans aralığı kullanılarak, genç yaştaki hastalarda kanser tanısında duyarlılığın arttığını ve yaşlı hastalarda ise klinik önemi olmayan kanser tanısından kaçınılmasıyla da özgüllüğün arttığını bildirmiştir (14). Asıl amaç, genç hastalarda radikal tedavi ile tam tedavi olabilecek organa sınırlı tümörleri erken dönemde saptama sıklığını arttırırken, yaşlı hastalarda klinik önemi olmayan kanseri gereksiz yere tedavi etmekten kaçınmaktır.

Oesterling ve arkadaşları, yaşa göre normal PSA değeri aralıklarını; 40- 49 yaş arası için 0 - 2.5 ng/ml, 50-59 yaş arası için 0 - 3.5 ng/ml, 60-69 yaş arası için 0 - 4.5 ng/ml, 70-79 yaş arası için ise 0 - 6.5 ng/ml olarak belirtmiştir (14).

Genç hastalarda yaşa özgü PSA kullanıldığında, önemli oranda artan negatif biyopsi sayısı ve artmış sağlık giderleri olacağı unutulmamalıdır. Aynı zamanda, yaşlı erkeklerde

dikkatli kullanılmadığında önemli oranda erken evre prostat kanserini atlama riski ortaya çıkmaktadır.

Gelecekte Prostat Kanseri Görülme Riskinin Tanımlanmasında İlk PSA Değerinin Rolü

İlk PSA değeri <1ng/ml olanlarda ileride prostat kanseri gelişme görece riski 1 iken, 2-3ng/ml aralığında bu risk 5.5, 3-4ng/ml aralığında 8.6, 4-10ng/ml aralığında ise 22.2 olmaktadır (44). Dolayısı ile ilk PSA değeri özellikle genç hastada büyük önem kazanmaktadır. Bu durum esasen **PSA Kinetiği** konseptini de beraberinde getirmektedir. İnisyal ve çok riskli olmayan bir PSA'nın zaman içindeki değişimini izlemek ve biyopsi kararını buna dayandırmak bugün giderek daha fazla kabul gören bir yaklaşımdır. Burada da hem tanıda hem de tedavinin takibinde veya dikkatli izlemde tutulan hastalarda PSA'nın ikiye katlanma zamanı ipuçları verebilmektedir. PSA ikiye katlanma zamanı (PSADT) radikal prostatektomi sonrası metastatik hastalığı gelişen hastalar için belirleyici bir faktördür. Walsh ve arkadaşları 1997 hastalık serilerinde PSADT'ı 10 aydan daha az olan hastalarda daha erken metastatik hastalık ortaya çıktığını rapor etmiştir (45).

PSA Dansitesi (PSAD)

Kanserli doku, BPH dokusuna göre daha fazla PSA salgılayacağı için, serum PSA değeri kanserli hastalarda daha yüksek olacaktır. PSAD konsepti ile serum PSA değerinin prostat ağırlığına göre düzeltilmesi amaçlanmıştır (11). Böylece özgüllüğünün total PSA'ya göre daha yüksek olacağı düşünülmüştür. PSAD, toplam serum PSA değerinin, TRUS ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle hesaplanır.

Normal prostat epiteli her gramı için ortalama 0.1 ng/ml PSA salgılayarak, BPH dokusu 0.3 ng/ml ve kanser epiteli ise 3.5 ng/ml PSA salgıladığı rapor edilmiştir (46). Ama PSA salgılayan prostat epitelinin miktarını ölçecek girişimsel olmayan bir yöntem bulunmamaktadır. Benzer boyuttaki prostat dokularının salgıladığı PSA'lar arasında farklılıklar olması ve TRUS ile prostat volümünün ölçülmesinde herkesin kabul ettiği bir formül geliştirilmemiş olması PSAD'nin kullanımını sınırlamaktadır. PSAD'nin eşik değeri konusunda görüş birliği olmamakla beraber, 0.15 ng/ml ve üzerinde olmasının prostat kanseri lehine olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak prostat kanserini saptamada, PSAD ve PSADT'nin, serum total PSA'dan daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak, PSAD için prostat volümünü doğru hesaplamak amacıyla invaziv ve pahalı bir işlem olan TRUS'a gereksinim vardır.

PSA Hızı (PSA Velositesi)

PSA hızı da, PSA'nın kanser tanısındaki özgüllüğünü arttırmayı amaçlayan bir yaklaşımdır. Ölçülen PSA değerlerinin zaman içinde gösterdiği değişim PSA hızı ya da PSA velositesi olarak adlandırılır. İlk olarak Carter ve arkadaşları yap-

tıkları çalışmada, 0.75 ng/ml veya daha üzerinde yıllık PSA artışının, %95 özgüllük ve %72 duyarlılıkla kanseri saptadığını bildirmişlerdir. Carter ve arkadaşları, en az 2 yıl içerisinde yapılan, en az 3 PSA ölçümü ile hesaplanan PSA hızının 0.75 ng/ml ve üzerinde olmasının kanseri öngörmede faydalı olduğunu saptamıştır (12). Fakat ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer; Avrupa Prostat Kanseri Randomize Tarama Çalışması), PSA hızının düşük PSA değerlerinde erken evre prostat kanserini saptamak için yeterli bir tarama aracı olmadığı bildirmiştir (47).

Serbest PSA - Serbest/Total PSA Oranı

Serbest PSA oranının saptanması, tetkikin kolay yapılması nedeniyle, prostat kanseri tanısında çok kullanılmaktadır. Serumda total PSA'nın %5 kadarı serbest olarak bulunur. Serum PSA değerinin normal olduğu kişilerde kanser saptama duyarlılığını arttırmak, 4-10 ng/ml arasındaki durumlarda ise özgüllüğünü arttırmak ve yapılan gereksiz biyopsi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Serbest PSA oranının kullanılmasıyla birlikte yapılan çalışmaların çoğunda, kanser ve BPH ayırımını yapmada total PSA'dan daha iyi olduğu ortaya konulmuştur (48).

Catalona ve arkadaşlarının çalışmasında, eşik değer olarak %25 oranı kabul edildiğinde, serum PSA değeri 4-10 ng/ml olan olgularda %20 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılmış ve %95 kanser saptama oranı elde edilmiştir (49).

PSA değeri 4-10 ng/ml arasında serbest PSA eşik değeri %25 ve aşağısı alındığında kanserlerin %95'ini saptayacağı bildirilmiştir. Aynı zamanda, serum PSA değeri 4-10 ng/ml aralığında, gereksiz biyopsileri %20 oranında azaltmıştır (50).

Serbest PSA oranı, PSA değeri 4- 10 ng/ml arasında olan ve ilk prostat biyopsisi negatif gelen prostat kanseri şüphesi devam eden olgularda ikinci biyopsi kararını vermede oldukça etkin bir belirleyicidir.

Serbest PSA'nın yaşla arttığı gösterilmiştir. Yaş ve prostat volümü serbest PSA oranını etkilemektedir (61). Meyer ve arkadaşlarının çalışmasında, prostat volümü 40cc üzerindeki olgularda BPH ve kanser ayırımını yapmada serbest PSA oranının etkinliğinin kaybolduğu saptanmıştır (51).

Serbest PSA oranı kullanımı, total PSA 2.6-10 ng/ml arasında olan olgularda, prostat kanseri saptamak için yüksek duyarlılık sağlarken, özgüllükte de önemli iyileşmeler sağlamıştır. Klinik uygulamalarda prostat kanseri tanısında klinisyenin duyarlılık veya özgüllük konusunda tercihinin bağlı olarak %14-%25 arası eşik değerler kullanılmaktadır.

Serbest PSA Alt fraksiyonları

Bunlar bağılı olmayan, farklı serbest PSA molekülleridir.

Pro-PSA: Enzimatik olarak inaktiftir, 237 aminoasit ve pro-PSA'yı aktive edecek 7 aminoasitlik bir polipeptidten oluşur. Prostat kanserinde serum düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (52).

İntakt PSA: Klinikteki yeri halen araştırılan CaP hücrelerinden izole edilmiş bir serbest PSA izoformudur (53).

BPSA – "Nicked" PSA:

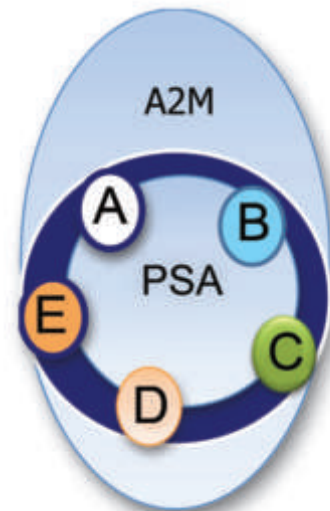
Serbest PSA'nın BPH ile ilişkili izoformlarıdır. BPSA ve nicked PSA'nın prostat volümü ile önemli korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Diğer PSA formlarından daha iyi ve bağımsız bir şekilde BPH'yı öngördüğü belirlenmiştir (54).

Serbest PSA stabilitesi:

Woodrum ve arkadaşları serum fPSA'nın total PSA'dan daha az stabil olduğunu göstermiştir. fPSA +4°C veya 23°C'de %2-3 / gün ve %60-90 /ay azalmaktadır. Bununla birlikte eğer serum -20°C veya -70°C'de saklanacak olursa fPSA'da sırasıyla %0,9 ve %0,4 oranında bir düşüş olacaktır. Bu verilerin ışığı altında kullanılacak örnekler eğer 24 saat içinde işlem göreceks +4°C'de eğer daha uzun süre muhafaza edilecekse -70°C'de saklamak daha güvenli olacaktır (55,56).

Kompleks PSA (cPSA)

PSA'nın önemli bir bölümü serumda alfa-1-antikimotripsine bağlı halde bulunmaktadır ve kompleks PSA (cPSA) olarak adlandırılmaktadır. cPSA ölçümünde alfa-1-antikimotripsine bağlı kısmı yanında nispeten küçük miktarlarda α -1-antitripsin'de ölçülmektedir. α 2-makroglobuline bağlı kısmı ise ölçülmemektedir. Bunun nedeni α 2-makroglobulinin PSA'dan 25 kat daha büyük bir molekül olması ve PSA saptanması için gerekli immünreaktif epitop yapılarının bu molekülün içerisinde kalmasından kaynaklanmaktadır (Şekil II) (57). cPSA serumda serbest PSA'dan daha stabildir. Günlük değişimlerden ve prostat manipülasyonlarından daha az etkilenmektedir (58). Klinik kullanımda cPSA'nın 3.0 ng/ml eşik değerinin, olduğu bildirilmiştir (59).



Şekil II $\alpha 2$ - makroglobulin'e bağlı PSA'nın hiçbir epitopu açıkta kalmadığı için antikor bağlanamamaktadır. Retrospektif çalışmalarda, tüm PSA aralıklarında cPSA'nın total PSA'dan daha yüksek oranda kanseri saptadığı bildirilmiştir (15).

cPSA'nın kullanımı, prostat kanserini erken saptama şansını arttırmaktadır. Ayrıca serumda oldukça stabil olması, kolay elde edilmesi ve düşük PSA aralığında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması gelecekte serum total PSA'nın yerine kullanılmasını sağlayabilir.

PROSTAT KANSERİ EVRELEMESİNDE PSA

PSA değeri $<4\text{ng/ml}$ olan hastaların tümörleri %81-84' ü organa sınırlı olarak bulunmuştur (65,60). PSA'nın $>10\text{ng/ml}$ olması halinde bu oran %31-56'a düşmektedir. Asıl sıkıntılı PSA aralığı olan 4-10ng/ml arasında ise olguların %53-67'si organa sınırlı olabilmektedir. Tüm bu oranlar PRM nin normal olması halinde geçerlidir. Buna karşılık uzak evreleme açısından da $<20\text{ng/ml}$ lik bir PSA % 99 luk bir negatif kemik sintigrafisi öngörülmesini sağlamaktadır (61). Ancak yine de yukardaki oranlar PSA'nın evrelemedeki yetersizliğini vurgulamakta ve bu nedenle algoritmeler ve nomogramlar geliştirilmiş bulunmaktadır. Bu arada özellikle radikal prostatektomi sonrası PSA eşsiz bir karakter sergilemekte ve ölçülemez değerlere düşmediği takdirde rezidüel hastalığa işaret etmekte yada sonradan bu değerlere yükselirse hastalık nüksünü belirlemektedir ve bu durum klinik gösterilebilir nüksten yıllar önce olabilmektedir.

SONUÇ

PSA, prostat içinde mevcut tümör hacminin bir fonksiyonu olma özelliğini erken tanı çabaları sürecinde kaybetmiş gibi görünse de, prostat kanseri tanısında yol göstermeye devam edecektir. PSA erken tanı ile ilgilenen özellikle genç ve risk grubu erkeklere önerilmeli ve burada elde edilen tekrarlanmış yüksek değerler hasta ile biyopsinin gözden geçirilmesine yol açmalıdır.

Yüksek PSA değerlerinde antibiyoterapi sonrası PSA'nın tekrarlanması, sık başvuru klinik yaklaşımdır. Ciddi kanıta dayanmayan bu durum aktif üriner enfeksiyon, sistemik enfeksiyonlar, kronik prostatit alevlenmesi veya akut prostatit varlığında başvurulması gereken seçenektir. Diğer durumlarda PSA'nın antioterapi ile düşmesi kanseri dışlamadığı unutulmamalıdır.

PSA'nın yaşa özgü değerleri göz ardı edilmemeli, 40- 49 yaş arası için 0 - 2.5 ng/ml, 50-59 yaş arası için 0 - 3.5 ng/ml, 60-69 yaş arası için 0 - 4.5 ng/ml, 70-79 yaş arası için ise 0 - 6.5 ng/ml olduğu akılda tutulmalıdır. Aynı zamanda özellikle 70 yaş ve üzerinde PSA'nın izole nominal değerlerinden ziyade zaman içindeki kinetiği yön verdirici olmalıdır.

Akıldan çıkarılmaması gereken en önemli noktalardan bir tanesi de PRM ve PSA'ın birbirlerinin alternatifi olmadığı ve PRM'in en az PSA kadar önemli ve kaçınılmaz olduğudur.

KAYNAKLAR

1. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and PSA are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocr Metab* 1994;78:1536-9
2. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive PSA levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem* 1994;27(2):75-9
3. Levesque M, Hu H, D'Costa M et al. PSA expression by various tumors. *J Clin Lab Anal* 1995;9(2):123-8
4. Ablin RJ, Bronson P, Soanes WA et al. Tissue and species-specific antigens of normal human prostatic tissue. *J Immunol* 1970;104(6):1329-39.
5. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T et al. Some physico-chemical 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(4):322-4.
6. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17(2):159-63.
7. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res*. 1980;40(12):4658-62.
8. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1156-61.
9. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J et al. Screening for prostatic carcinoma with PSA. *J Urol* 1992;147:841-5
10. Benson MC, Whang IS, Olsson CA et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):817-21.
11. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of PSA in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20
12. Christensson A, Bjork T, Nilsson O et al. Serum PSA complexed to alpha 1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150(1):100-5
13. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al. Serum PSA in a community based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-4
14. 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
15. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG et al. Serum

- proPSA improves cancer detection compared to free and complexed PSA in with PSA values from 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170:2181-5
16. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett.* 1987;214(2):317-22.
 17. Riegman PH, Vlietstra RJ, Suurmeijer L et al. Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics.* 1992;14(1):6-11.
 18. Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate* 1998;12:29-38
 19. Lilja H, Oldbring J, Rannevik G et al. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest* 1987;80:281-5
 20. Lilja H, Christensson A, Dahlen U et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 1991;37(9):1618-25.
 21. Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI et al. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem.* 1993;39(12):2483-91.
 22. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ et al. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol.* 1997;158(5):1867-9.
 23. Pruthi RS. The dynamics of PSA in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int* 2000;86:652-8
 24. Stenman UH, Alfthan H. Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum. *J Urol* 1996;155(2):698A, abstract 1547
 25. Tchertgen MB, Song JT, Strawderman M et al. Ejaculation increases the serum PSA concentration. *Urology* 1996;47(4):511-6.
 26. Dalton DL. Elevated serum PSA due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33(6):465
 27. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum PSA levels. *J Urol* 1995;154:407-13
 28. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and biopsy on the concentration of PSA. *Urol Int* 1994;53:186-90
 29. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum PSA concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83-6
 30. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z et al. Elevated PSA serum levels after intravesical instillation of Bacillus Calmette Guerin. *J Urol* 2000;164:1546-9
 31. Gerber GS, Zagaja GP, Bales GT et al. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in men with lower urinary tract symptoms: effects on urodynamic parameters and voiding symptoms. *Urology* 1998;51(6):1003-7
 32. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate.* 1996;29(4):231-40
 33. Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE et al. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol.* 1998;159(2):441-3
 34. Douglas TH, Connelly RR, McLeod DG et al. Effect of exogenous testosterone replacement on prostate-specific antigen and prostate-specific membrane antigen levels in hypogonadal men. *J Surg Oncol.* 1995;59(4):246-50
 35. Oremek GM, Seiffert UB. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from the prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem.* 1996;42(5):691-5.
 36. Crawford ED 3rd, Mackenzie SH, Safford HR et al. The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1996;156(1):103-5.
 37. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z et al. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol.* 2000;164(5):1546-9.
 38. Tchertgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am.* 1997;24(2):283-291.
 39. Tchertgen MB, Song JT, Strawderman M et al. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1996;47(4):511-6.
 40. Pound CR, Partin AW, Epstein JI et al. PSA following anatomical radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406
 41. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP et al. American cancer society guidelines for early detection of prostate cancer update. *Cancer* 1997;80:1805-7
 42. Bonilla JRC, MC Connel JD. Pattern of prostate growth observed in placebo treated patients in the PLEES trial over four years (Abstract). *J Urol* 1995;159(suppl 5):301A
 43. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL et al. Serum PSA as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:581-89
 44. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ et al. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA.* 1995;273(4):289-94.
 45. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1591-7.
 46. Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. PSA as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl Med* 1987;317:909-16

47. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ et al. PSA velocity at low PSA levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (Rotterdam). *Urology* 2004;63:309-13
48. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC et al. Analysis of percent free PSA for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology* 1996;48(suppl 6A):55-61
49. Catalona WJ, Partin AW. A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol* 1997;157(2):111, A 434
50. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al. Use of the percentage of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7
51. Meyer A, Jung K, Lein M. Factors influencing the ratio of free to total PSA in serum. *Int J Cancer* 1997;74:630-6
52. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS et al. A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology*. 1997;50(5):710-4.
53. Nurmikko P, Vaisanen V, Piironen T et al. Production and characterization of novel anti-prostate-specific antigen (PSA) monoclonal antibodies that do not detect internally cleaved Lys145-Lys146 inactive PSA. *Clin Chem*. 2000;46(10):1610-8.
54. Canto EI, Singh H, Shariat SF et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostate cancer. *Urology* 2004;63(5):905-10
55. Woodrum D, French C, Shamel LB. Stability of free prostatespecific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions. *Urology* 1996;48:33-9
56. Woodrum, D, York, L. Two-year stability of free and total PSA in frozen serum samples. *Urology* 1998;52:247-251
57. 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(3):755-63.
58. Lilja H, Haese A, Bjork T et al. Significance and metabolism of complexed and noncomplexed PSA forms and human kallikrein 2 in clinically localized prostate cancer before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1999;162:2029-34
59. Morris DL, Dillon PW, Very DL et al. Bayer immuno 1 PSA assay: an automated, ultrasensitive method to quantitate total PSA in serum. *J Clin Lab Anal* 1998;12(1):65-74
60. Lodding P, Aus G, Bergdahl S et al. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng./ml. Prostate specific antigen. *J Urol*. 1998;159(3):899-903.
61. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ et al. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters.