

PSA'nın BPH'lı Hasta Takibindeki Önemi

Doçent Dr. İlhan Geçit

İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Malatya

PSA'nın Yapısı ve Sentezi

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

- ❖ Kallikrein ailesinden bir glikoproteindir
- ❖ Prostat epitel hücrelerinden sekrete edilen serin proteazdır.
- ❖ Prostat spesifik olmasına karşın
 - ✓ Normal meme dokusunda
 - ✓ Meme kanserlerinde
 - ✓ Sütte
 - ✓ Adrenal
 - ✓ Renal tümörlerde çok düşük oranda tespit edilmektedir
- ❖ Ancak kan PSA düzeylerini etkilememektedir

Monne M, Cancer Research 1994

PSA'nın Marker-Belirteç Olma Süreci

❖ PSA İlk olarak 1970 yılında prostat dokusunda tespit edilmiştir.

Ablin RJ, J Reprod Fertil 1970

❖ İnsan serumunda 1980 yılında gösterilmiştir. *Kuriyama M, Cancer Res 1980*

❖ Prostat Ca'da yükseldiği sonraki yıllarda gösterildi. *Stamey TA, NEJM 1987*

❖ PSA semende çok yüksek konsantrasyonlarda (1.000.000 ng/mL)

❖ Kanda ise semene göre çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. *Lilja H, Urology 2003*

PSA'nın Marker-Belirteç Olma Süreci

- ❖ 1994 de FDA PSA eşik değerinin 4 olması gerektiği onanmıştır.
- ❖ Ancak yapılan çalışmalarda PSA 4'ün altında olanlarda da prostat kanseri olabileceği görülmüştür.
- ❖ Tüm çalışmaların eşliğinde:
 - ✓ Serum PSA değerinin prostat Ca gelişme riskini öngörmede faydalı olduğu
 - ✓ 40 yaşın üzerinde PSA ile BPH takibinin yapılması gerektiği

Thompson IM, NEJM 2004 Greene KL, J Urol.2013

PSA'yı Yükselten Bening Durumlar

- ❖ BPH
- ❖ Prostat biyopsisi
- ❖ Prostat masajı
- ❖ Prostatit
- ❖ Transüretal girişimler
- ❖ Ejakulasyon,
- ❖ BCG tedavisi
- ❖ By-pass cerrahisi gibi durumlarda artabilmektedir
- ❖ Ancak PRM sonrası oluşan yükselme ihmal edilebilir düzeydedir

Herschman JD, Urology 1997 Leibovici D, J Urol.2000

BPH'da PSA'yı etkileyen faktörler nelerdir

❖ Yaş ve ırk

✓ 40-49 yaş: 0-2,5 ng/mL

✓ 50-59 yaş: 0-3,5 ng/mL

✓ 60-69 yaş: 0-4,5 ng/mL

✓ 70-79 yaş: 0-6,5 ng/mL)

✓ %95 spesifitede yararlı

Oesterling JE, Urology 1993

❖ Beyaz > siyah > sarı

✓ Prostat volümü ve yaşın artması ile PSA yükselmekte.

Roehrborn CG, Urology 1999

BPH'da PSA'yı etkileyen faktörler nelerdir

❖ *Prostat Volümü*

- ✓ Birçok çalışmada PSA değerinin prostat volümünü tahmin etmede faydalı olduğu kanıtlanmıştır.
- ✓ Prostat volümünün artması PSA yükselir.

Kayikci A, Urology 2012 Morote J, European Urology 2000

- ✓ Prostat volümü 40 ml ve üzeri olan 50, 60 ve 70 yaşlarındaki erkeklerde sırası ile PSA değerleri $>1,6$, $>2,0$, ve $>2,3$ olarak saptanmıştır.

Roehrborn CG, Urology 1999

- ✓ PSA düzeyi 1,5 üzerinde olan erkeklerde prostat volümünün 30 ml'nin üstünde olduğu kanıtlanmıştır.

Bohnen AM, European Urology 2007

PSA ile BPH'lı hastada neyi predikte edebiliriz

❖ Klinik progresyon

❖ Tedaviye ihtiyacı belirleme

❖ Akut retansiyon riski

❖ Cerrahiye gitme olasılığını öngörmede katkı sağlarmı?

BPH nasıl bir hastalıktır

- ❖ İskoçya'da 1177 erkek üzerinde gerçekleştirilen gözlemsel toplum tabanlı bir çalışmada:
- ❖ Olguların başlangıç ve 5 yıllık takip sonrası IPSS anlamlı bir artış saptanmıştır.

Lee AJ, Eur Urol 1998

- ❖ Epidemiyolojik-ÇKRRKÇ klinik çalışmalar sonucunda
- ❖ BPH progresif bir hastalık olduğu gösterilmiştir
- ❖ Bu progresyonu öngörmede PSA'nın ciddi bir katkı sağladığı gösterilmiştir.

PSA ile BPH'da neyi predikte edebiliriz

- ❖ Yine benzer bir çalışmada serum PSA değeri BPH'nın progresyonunu tahmin etmekte prostat volümünden daha güçlü prediktördür.

Roehrborn CG, J Urol.2000

PLESS Study Group. Urology, 1999

- ❖ Bu çalışmaya, orta-ciddi düzeyde yakınması, düşük idrar akımı (<15 ml/sn) ve büyük prostatı olan 3040 erkek hasta alınmıştır.
- ❖ Bu çalışmanın önemi, plasebo grubunda semptomlarda ve idrar akım hızındaki iyileşme ile PSA düzeyleri arasındaki bağıntıyı ilk olarak ortaya koymasındır.
- ❖ Yine PSA düzeyleri ve prostat büyüklüğü ile akut retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi gitme riski tahmin edilmektedir.

PLESS Çalışması

- ❖ Semptomlarda ve idrar akım hızında kötüleşme daha yüksek PSA grubunda daha fazla gözlenmiştir.
- ❖ Yine akut retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi riski, PSA ve prostat büyüklüğü arttıkça artmıştır.
- ❖ Farklı bir analiz ile akut retansiyon insidansı PSA <1.0 ng/ml olanlarda yaklaşık %6.5, PSA >7 ng/ml olanlarda ise %14 olarak hesaplanmıştır.
- ❖ PSA değerinin hayat kalitesi, semptomlardaki değişiklikler ve Qmax'ın seyrini tahmin etmede önemli prediktör olduğu gösterilmiştir.

PSA ile BPH'da neyi predikte edebiliriz

- ❖ Uzun dönemli bir çalışmada da PSA düzeyi ile klinik progresyonun korele olduğu tespit edilmiştir. Djavan B, Urology. 2004
- ❖ ÇK RKÇ'da bazal PSA değerinin akut retansiyon ve BPH'a bağlı cerrahiye gitme olasılığını tahmin etmekte kullanılabilir bir prediktif değer olduğu gösterilmiştir. Roehrborn CG, BJU Int 2006
- ❖ Serum PSA değeri 1,4'ün üzerine çıktığında tedavi ihtiyacı olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Jacobsen SJ, J Urol.1999
- ❖ Ayrıca total PSA değerinden bağımsız olarak serbest PSA seviyesinin klinik BPH olasılığını öngörmede faydalı olduğu gösterilmiştir. Christensson A, European Journal of Biochemistry 1990

PSA ve Derivelere

PSA

❖ Kanda ölçülebilir PSA iki ayrı formda bulunmaktadır

❖ *Proteinlere Kompleks (Bağlı) PSA*

PSA kanda 3 çeşit proteine bağlı olarak dolaşır;

✓ Alfa-1 Antikimotripsin (ACT)-ölçülebilir formu

✓ Alfa-2 makroglobulin

✓ Alfa 1 proteaz inhibitörüdür

❖ Kandaki PSA'nın yaklaşık %70'i bu halde bulunur

❖ *PSA'nın kalan kısmı ise serbest haldedir.* Lilja H, Clinical Chemistry 1991

PSA ve Deriveleri

- ❖ PSA'nın kansere özgül bir gösterge olmaması
- ❖ Özellikle gri zondaki olgulara 4.0-10.0 ng/ml olgulara gereksiz biyopsiler
- ❖ Bu aralıkta PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için kullanılan parametrelerden günümüzde en yaygın olarak kullanılanı serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranıdır.

Serbest PSA/total PSA

- ❖ Cat-off değeri %15(0.15)
- ❖ Bu oranın düşük olması kanser lehine
- ❖ Yüksek olması BPH lehine
- ❖ Seçilen eşik değeri çok düşük olsa bile → bir grup hastaya gereksiz biyopsi yapılmaktadır.

PSA ve Deriveleri

Serbest PSA

- ❖ Kanserde bağı PSA ↑ serbest PSA yüzdesi ↓ McCormack RT, Urology 1995
- ❖ Bir çalışmada sPSA/tPSA oranı %10'un ↓ %56 oranında kanser saptanırken, aynı çalışmada %25'in üzerinde olan hastalarda %8 kanser saptanmıştır. Catalona WJ, Urology 2000
- ❖ *Son yıllarda yapılan bir çalışmada: Fang Y-Q, Acta Medica 2013*
- ❖ Serbest PSA oranının cut-off değeri %20 ve altı olarak kabul edildiğinde
- ❖ Kanserlerin %90 ↑ tanı almış ve fazladan biyopsilerin %38 ↓
- ❖ FDA bu çalışmayı temel alarak PSA 4-10 aralığında olan “gri zon” hastalarında sPSA/tPSA oranının kanseri tahmin etmede kullanılabileceği onanmıştır

Serbest PSA'nın Subformları

- ❖ Benign-PSA (BPSA)
- ❖ Proenzim-PSA (ProPSA)
- ❖ İntakt PSA (İPSA)
- ❖ Pca'da proPSA'nın oranı ↑ BPSA oranı ↓
- ❖ BPH'da transisyonel zondan üretilen BPSA ↑ iken proPSA oranı ↓
Poulsen A, Scandinavian J Urol and Nephrology Suppl 1994
- ❖ ProPSA'nın serum PSA düzeyleri 4.0-10.0 ng/mL olan hastalarda prostat kanseri tanısında özgüllüğü arttırdığı gösterilmiştir.

Fang Y-Q, Acta Medica 2013

Serbest PSA'nın Subformları

- ❖ Yine Catalonia ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada:
 - ✓ Serum PSA düzeyi 2.0-10.0 ng/mL olan hastalarda proPSA'nın kanser tanısını arttırdığı
 - ✓ Özellikle 2.0-4.0 ng/mL aralığında yararlı olduğu bildirilmiştir.
 - ✓ İntakt PSA (proPSA'nın bir şekli) ise prostat kanseri hastalarında oranı artmaktadır.

Catalona WJ, J Urol. 2003

ProPSA/ BPSA Oranı

- ❖ Serbest PSA oranı çok düşük iken (sPSA/tPSA ;%15'in altında)
- ❖ ProPSA/BPSA oranının kanser ayırımında daha büyük bir keskinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.
- ❖ Bu nedenle düşük PSA oranlarında daha iyi klinik kullanım sağlar

Partin AW, Prostate Cancer Prostatic Dis.1998

PSA'nın Hacme Bağlı Türevleri

PSA Dansitesi

- ❖ Serum PSA değerinin prostat volümüne oranı ile PSA dansitesini verir.
- ❖ Cat-off değer olarak 0.15 ng/mL/cc seçilmesi halinde:
 - ✓ Bu değer üzerindeyse kanser, altında ise BPH lehine olduğu.
 - ✓ PSAD cat-off 0.15 ng/mL/ cc kabul edilirse %50 olguda kanser tanısının atlanabileceğini bildiren çalışmalar var. [Seaman EK, Urology 1994](#)
- ❖ PSA dansitesi yükseldikçe prostat kanseri ihtimali ve yüksek grade'li kanser olasılığı artmaktadır. [Catalona WJ, Urology 2000](#)
- ❖ Bir çalışmada benign ya da malignite için:PSA dansitesi cut-off değeri 0,18 ng/ml/cc olarak alındığında sensitivite %100 ve spesifite %91,58 olarak hesaplanmıştır. [Sarkar B, Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University 2017](#)

Transizyonel Zon PSA Dansitesi (TZPSAD) Periferik Zon PSA Dansitesi (PZPSAD)

TZPSAD; $T\text{-PSA} \times (\text{TZ hacmi} / \text{total prostat hacmi})$ formülü ile hesaplanmaktadır

- ❖ Psa 4-10 arasında kullanımı yararlı
- ❖ Cat-off değeri konusunda konsensüs yoktur
- ❖ Cat-off değeri 0.35 ng/ml/cc \uparrow ise kanser riski \uparrow .

Djavan B, J Urol 1998.

- ❖ **PZPSAD**; $T\text{-PSA} \times [\text{total prostat hacmi} - \text{TZ hacmi}] / \text{total prostat hacmi}$ formülü ile hesaplanmakta
- ❖ Psa 4-10 arasında kullanımı yararlı. [Zisman A, Can J Urol 2000](#)
- ❖ Cat-off değeri konusunda konsensüs yoktur
- ❖ Hacme bağlı PSA türevlerinin kanser taramasında, serum T-PSA'dan daha yüksek özgüllüğe sahip
- ❖ Ancak, prostat hacmini doğru hesaplamak amacıyla invaziv ve pahalı işlem TRUS gerekmektedir.
- ❖ Ayrıca ölçümdeki sübjektiflik bu PSA türevlerinin kullanımını kısıtlıyor.

PSA Devinimi

PSA Velositesi

- ❖ Total PSA değerinin aralıklı olarak ölçülerek zaman içerisindeki seyrine bakılmasıdır.
- ❖ En az 12-18 aylık periyot içinde üç ayrı PSA ölçümüne ihtiyaç duyulmaktadır.
- ❖ Yıllık artış 0.75 ng/mL ↑ kanser riski ↑ [Riehmman M, Urology 1993](#)
- ❖ Ancak kesin bir değer ile ilgili konsensüs sağlanamamıştır.
- ❖ BPH olan erkeklerde PSA'nın yıllık artış hızı 0,1-0,5 ng/ml dir ve ortalama olarak prostatta 1,8 ml artışa denk gelir [Bonilla J, Urology 1998](#)

PSA velositesi

- ❖ PSA değeri 4-10 aralığında olan hastalarda daha önceden yıllık PSA artışının 0,75'den fazla olması prostat kanseri riskini arttırdığı kabul edilirken
- ❖ Bu değer aynı yazar tarafından 2006 yılından sonra 0,35'e çekilmiştir.

Carter HB, Journal of the National Cancer Institute 2006

- ❖ Diğer çalışmalarda genç yaştaki hastalarda serum PSA'da yıllık 0,4 ve üzeri artışın prostat kanseri erken teşhisinde kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Loeb S, J Urol 2007

- ❖ Güncel çalışmalara göre de PSA>4 ng/ml olan hastalarda yıllık 0,75 ng/ml
- ❖ PSA<4 ng/ml olan hastalarda ise yıllık 0,1-0,5 ng/ml artışın önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Akbayır S, Türk Klinik Biyokimya Derg 2016

PSA ikiye katlanma zamanı

- ❖ Prostat kanseri tedavisi sonrasında kullanılan bir parametredir
- ❖ 10 aydan kısa ise kötü prognoz. [Freedland SJ, Journal of Clinical Oncology 2007](#)

TUR sonrası PSA değişimi

- ❖ PSA prostat volümü ile körele dolayısıyla
- ❖ TUR sonrası PSA eşik değerinin ne olacağı konusu halen belirsizdir
- ❖ Literatürde bu yönde sınırlı çalışma
- ❖ TUR sonrası PSA'da anlamlı düşme

[Marks LS, Partin AW. J Urol 1996](#)

Sonuç

BPH takibinde PSA'nın kullanılması:

- ❖ Klinik progresyonu
- ❖ Tedaviye ihtiyacı belirleme
- ❖ Prostat volümü
- ❖ Akut retansiyon riski
- ❖ Cerrahiye gitme olasılığını öngörmede fayda sağlar
- ❖ BPH takibinde PSA kullanılmasının en önemli avantajı özellikle 2,5-10 PSA değerleri arasındaki hastaların olası prostat kanseri gelişimi açısından takibini sağlamaktır.
- ❖ Günümüzde prostat hastalıklarının benign/malign ayrımında en çok kullanılan PSA türevi serbest/total PSA oranıdır