



## PROSTAT KANSERİNDE EN ÖNEMLİ BELİRTEÇ: PSA

Aysel KIYICI, Doğan YÜCEL

### THE MOST IMPORTANT MARKER OF PROSTATE CANCER:PSA

**Summary:** PSA is discovered as a result of looking for a specific and sensitive marker for prostate cancer which has important mortality and morbidity. Replacing the old one –prostatic acid phosphatase-, today; PSA, is a biochemical test that has increasing importance and studies go on to improve its sensitivity and specificity. Although more sensitive PSA analysing assays are manufactured and being made commercially available immediately; it is hurtfull that there are still no effective treatment strategies in recurrent and metastatic prostate cancer. PSA is still the most sensitive and specific tumor marker of prostate cancer; even if many studies in last few years show that it can be synthesized by many other normal or malignant tissues.

**Key Words:** PSA, prostate cancer, tumor markers

**Özet:** PSA; tüm erkeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan prostat kanserinin tanı, tedavi ve takibinde duyarlı ve özgül bir belirteç arayışı sonucu bulunmuştur. Bugün hemen hemen prostatik asit fosfatın yerini almış olan PSA, önemi giderek artan ve duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaya yönelik çalışmaların devam etmekte olduğu bir biyokimyasal testtir. Daha hassas PSA ölçümü yapan analiz yöntemlerinin hızla üretilip ticari olarak kullanıma sunulmasına rağmen prostat kanserinin rekürrensinde ve metastazlarında hala daha etkili tedavi stratejilerinin olmayışı üzücüdür. Son yıllardaki çalışmalar bu proteinin her ne kadar prostat dışında pek çok normal ya da kanserli doku tarafından sentez edildiğini gösterse de PSA, hala prostat kanseri için en duyarlı ve özgül tümör belirteçidir.

**Anahtar Kelimeler:** PSA, prostat kanseri, tümör belirteçleri

### GİRİŞ

Tüm dünyadaki erkeklerde yaklaşık son elli yıl içinde prostat kanseri, kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Sıklığı ve hayatı tehdit edici boyutlarda bir hastalık oluşu araştırmacıları prostat kanserinin tanı ve tedavisi yönünde daha ileri çalışmalar yapmaya itmiş ve prostat kanseri için prostatik asit fosfatazdan daha duyarlı ve/veya özgül bir tümör belirteci arayışı PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA)' in keşfiyle sonuçlanmıştır (1).

PSA, ilk olarak Hara ve arkadaşları tarafından 1971'de keşfedilmiştir (2). PSA, %93 aminoasit ve %7 karbohidrattan oluşan tek zincirli bir glikoproteindir. 240 aminoasit birimi ve dört karbohidrat yan

zinciri vardır. Moleküler ağırlığı 34000 dalton olan PSA'nın pH 6,8 ve 7,2 arasında izoelektrik noktaları vardır. Molekül pek çok izoelektrik formda bulunur (3).

PSA'yı kodlayan gen 19. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. İnsan glandüler kallikrein gen lokusunun bir parçasıdır. Bu gen PSA'dan başka hK1 ve hK2'yi de kodlar. Her iki gen ürünü de (hK1 ve hK2) PSA ile sırasıyla %62 ve %80 benzerlik gösterir. Bu nedenle hem monoklonal hem de poliklonal anti-PSA IgG'ler diğer insan glandüler kallikrein gen ailesi ürünleri ile çarpaz reaktivite gösterebilir ve sonuçları etkileyebilir (4,5).

PSA, prostat bezinin asinus ve kanallarını döşeyen epitelial hücreler tarafında üretilen kallikrein benzeri

bir serin proteaz inhibitörüdür. Orijin olarak büyük oranda prostat dokusundan kaynaklansa da benign prostat hiperplazisi, primer/metastatik prostat kanseri, kadınlarda periüretral bezler ile meme dokusu ve memenin bazı tümörlerinde de tespit edilmiştir. Prostat bezinden salgılanan PSA, prostat kanallarına sekrete edilir ve seminal plazmada 0,5-5 g/dL' ye kadar yüksek konsantrasyonlarda bulunur (6).

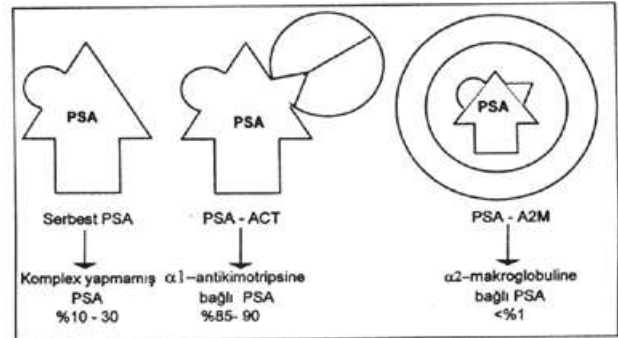
Enzimin fonksiyonu ejakülasyonda oluşan seminal koagulumun likefaksiyonudur. Koagulumda tek yüksek moleküler ağırlıklı protein vardır: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Seminal Veziküler Protein. PSA bu proteini hızla pek çok düşük moleküler ağırlıklı parçalara böler, koagulum likefaksiye olur. Sonunda da koagulumda hapsolmuş olan spermatozoa serbest kalır (6).

### PSA' NIN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Seminal sıvıdaki PSA' nın büyük kısmı enzimatik olarak aktiftir. Yüzde 15-30' u bazı spesifik birimlerin koparılmasıyla çentiklenmiş olan PSA molekülüdür, bu çentiklenme sonucu enzim inaktivasyona uğrar. Yüzde 5' lik küçük bir kısmı ise serin proteaz inhibitörleri (PCI) ile kompleksler oluşturmasına bağlı olarak inaktiftir. Seminal plazma ile karşılaştırıldığında seruma sızan PSA bir milyon kez daha düşük konsantrasyondadır. Serumdaki PSA' nın büyük çoğunluğu bir proteaz inhibitörü olan  $\alpha 1$  antikomotripsin (ACT)' e, küçük oranları ise  $\alpha 2$  makroglobulin (A2M)' e bağlıdır. Bu kovalent kompleksler A2M güçlü bir inhibitör olmasına rağmen 1:1 gibi yüksek molar oranlarda oluşmaktadır. Proteaz inhibitörleri serumda PSA' ya göre 1000 kat fazla konsantrasyonda bulunsa da PSA' nın küçük bir fraksiyonu serbest kalır. PSA' nın serbest kısmı inaktiftir. Bu da serbest kalan bölümünün çentiklenmiş ya da zimojen formda olduğunu düşündürmektedir (Şekil 1) (1,2).

Geçmişte PSA' nın bir doku ve cinsiyet spesifik antijen olduğu düşünülüyordu. Ancak immunohistokimyasal ve immunoassay metodolojileri ile PSA, erkek ve kadın periüretral bezlerinde, anal bezlerde, a-

pokrin ter bezlerinde, apokrin meme bezlerinde, tükürük bezi neoplazmlarında ve en yeni olarak da insan sütünde saptanmıştır. PSA geninde promotör bölge-lerdeki androjen cevap elemanlarının keşfine dayanarak non-prostatik dokudaki PSA' nın dolaşımdaki steroidlere son organ cevabını yansıttığı hipotezi ortaya konulmuştur (1,2).



ŞEKİL 1: Serbest ve Kompleks PSA (Chan W. Daniel, Sokoll Lori J., Prostate specific antigen: Update 1997. JIFCC 1997; 9/3: 120-124.)

### PSA'NIN SERUM KONSANTRASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

PSA konsantrasyonunun gün içi değişim göstermediği düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda ortalamadan minimal dalgalanmalar gözlenmiştir. Ama bu dalgalanmalar %7,6' dan azdır. Bu da PSA saptanması için günün herhangi bir zamanında alınan örneğin tatminkar olduğunu göstermektedir (7,8).

Eski bir çalışmada PSA düzeylerinin hospitalize hastalarda ortalama %18, maximum %50 düşüş gösterdiği belirtilmiştir (9). Daha yeni ve kontrollü bir çalışmada egzersizin PSA düzeyi üzerine hiçbir etkisinin olmadığı; ancak PSA takipleri ve özellikle seri monitorizasyon için ambulator hastalardan örnekleminin önemi vurgulanmıştır (10).

PSA, seminal plazmada yüksek konsantrasyonda bulunduğu göre; ejakülasyonun serumda ölçülen değerleri etkileyebileceği düşünülmüştür. Genç ve sağlıklı erkeklerde postejakülatur olarak düşme olduğu ortaya konmuştur. Ancak yapılan çalışmalar hep genç erkeklerde yapıldığından bu durumun hasta-



lıklı prostatlarda da olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili daha ileri çalışma gerekmektedir (11).

Değişik araştırmacılar PSA yarı ömrü için değişik değerler rapor etmişler, ama hepsi bir kaç günle sınırlı olduğu konusunda hemfikirlerdir. Stamey ve arkadaşları  $2.2 \pm 0.8$  gün, Oesterling  $3.2 \pm 0.1$  gün, daha yeni bir çalışma ise  $1.9 \pm 1.0$  gün gibi bir değerden bahsetmektedirler. Bu son çalışma, ayrıca; yarılanma ömrü değerinin cerrahi prosedürün tüm prostat dokusunun çıkarılmasındaki başarısına bağlı olduğunu ve prostatektomi sonrası rezidüel doku varlığının yarılanma ömrünü etkileyebileceğini vurgulamaktadır (9,12,13).

### PSA DÜZEYİNİ ETKİLEYEN MEDİKAL PROSEDÜRLER

Dijital rektal muayenenin ve/veya prostat masajının serum PSA düzeyleri üzerindeki etkisi karışıktır. Prostat kansinomlu erkekleri içeren bir çalışmaya göre bu prosedürler sonrası hiçbir değişiklik gözlenmezken bir diğesinde ortalama %92' lik bir artış belirtilmektedir. Bir üçüncüsüne göre ise BPH ve prostat kanserli hastaların bazılarında 6 saat sonra büyük oranda değişiklikler gözlenmiştir (14,15,16).

Sistoskopi serum PSA konsantrasyonlarını 4 kata kadar artırabilmektedir (15). Daha yeni bir çalışma değişik sistoskopi tipleri (rijit ve flexibl) sonrası PSA değişikliklerini ayrıntılı olarak incelemiş ve minimal değişiklikler bulmuş (16).

Prostatın iğne biyopsisini takiben 57 kata kadar artış görülmüştür. USG eşliğinde 6 core biyopsi uygulanan 19 hastada, biyopsi sonrası median değişiklik  $7.9 \mu\text{g/L}$ ' dir (ortalama 2.6 katlık artış) (15,16).

Transrektal ultrasonografinin (TRUS) serum PSA düzeyi üzerinde minimal etkili olduğu bulunmuştur (17).

Stamey, BPH için transuretral rezeksiyona (TUR) giden 73 hastayı incelemiştir. Pre- operatif ortalama değerler düşmüştür. Bunun yanında yükseltici etki de söz konusudur: 13 hastada yükselme gözlenmiştir. Stabilize olması için geçen ortalama zaman normal, kanserli ve TUR' a giden hasta gruplarının hepsinde

de en erken iki haftadır. Prostatit, akut üriner retansiyon ve muhtemelen üst üriner traktusun enfeksiyonları PSA değerlerini etkileyebilmektedir. Genel bir kural olarak prostat manipulasyonu gerektiren prosedürler PSA düzeylerinde yükselmeye neden olabildiğinden ve PSA günler süren bir yarı ömre sahip olduğundan post-prosedür değerlerin hassasiyetle değerlendirilebilmesi için en az 6 hafta beklemek uygundur (9,15,16).

### PSA' NIN SERUMDAKİ STABİLİTESİ

Pek çok çalışma göstermiştir ki PSA serumda  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de uzun süre stabildir.  $4^{\circ}\text{C}$ ' de depolanan örneklerde 20 gün sonra PSA konsantrasyonunda %20' lik bir düşüş gözlenirken  $21^{\circ}\text{C}$ 'de %40' lık bir düşüş ortaya çıkmaktadır. Daha yüksek sıcaklıklarda kayıp oranı daha fazladır (17,18).

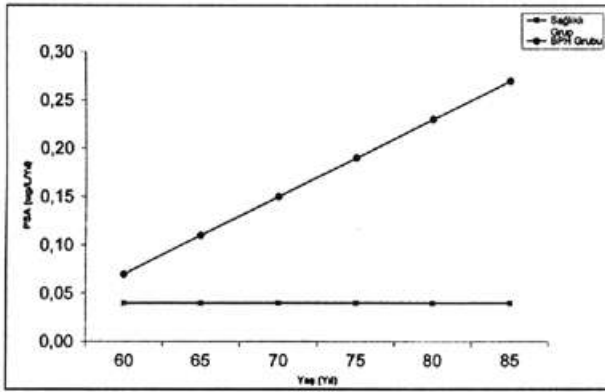
### PSA' NIN KLİNİK KULLANIMINI ARTIRAN PARAMETRELER

#### 1. PSA Hızı ve Doubling Zamanı

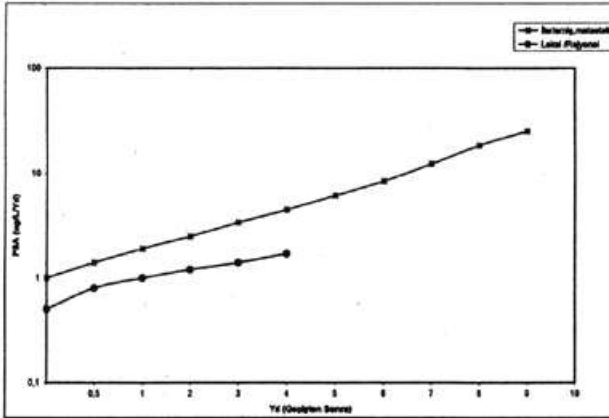
PSA ölçümlerinin kullanımını geliştirmek için tavsiye edilen diğer bir yöntem PSA hızının monitörizasyonudur. PSA hızı zaman içinde PSA konsantrasyonundaki değişim olarak tanımlanmaktadır. Bu değer ilk olarak Carter ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen Baltimore Kesitsel Yaşlanma Çalışması' nda takip edilen erkeklerde tanımlanmıştır (19). Araştırmacılar, PSA'daki yükselmeyi, PSA hızını ve doubling zamanını (bazal PSA düzeyinin iki katına çıkması için geçen süre) her üç grupta da hesaplamışlardır. Sağlıklı grupta PSA hızı  $0.04 \mu\text{g/L/yıl}$  ve 60-85 yaşları arası değişmezken; BPH grubunda PSA hızı 60 yaşta  $0.07 \mu\text{g/L/yıl}$ ' dan 85 yaşta  $0.27 \mu\text{g/L/yıl}$ 'a artmıştır. Bu değerler kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulunmuştur (20,21) (Şekil 2).

Prostat kanserindeki durum daha karışıktır. Burada lineer bir PSA hızından eksponansiyel faza geçiş dönemi vardır. Bu geçiş, lokal veya rejyonel kanserli hastalar için tanıdan ortalama 7.3 yıl önce, ileri evre ve metastatik hastalığı olanlar için 9.2 yıl önce gerçekleşmektedir. Geçişten önceki dönemde PSA hızı

0.1 µg/L/yıl olarak kontrolden belirgin olarak yüksek BPH' dan yüksek değildir. Exponansiyel faza geçişten sonra ise PSA hızı dramatik olarak artar ve ileri evre veya metastatik hastalığı olanlarda 9yıl sonra 25 µg/L/yıl' a çıkmaktadır. PSA hızı, lokal veya rejyonel hastalığı olanlarda ileri evre veya metastatik kanserlilerden daha düşüktür (20,21) (Şekil 3).



ŞEKİL 2: Sağlıklı ve BPH' lı Grupta PSA Hızı (Nixon R. G., Brower M. K. Enhancing the specificity of PSA: an overview of PSA density, velocity and age specific referans ranges. British J Urol 1997; 79, Suppl 1:61-67.)



ŞEKİL 3: Prostat Kanseri PSA Hızı (Nixon R. G., Brower M. K. Enhancing the specificity of PSA: an overview of PSA density, velocity and age specific referans ranges. British J Urol 1997; 79, Suppl 1:61-67.)

Sağlıklı erkeklerde sabit bir PSA artış hızıyla birlikte yaşla doubling zamanı artar. Çünkü PSA' nın yüksek bir değerinin ikiye katlaması için geçen süre,

düşük bir değer için geçenden daha uzundur. Örneğin; doubling zamanı 60 yaşta 74 yılken, 85 yaşta 99 yıla çıkmaktadır (20).

BPH' da PSA hızı daha yüksek olduğundan doubling zamanı sağlıklı insanlardan daha düşük, ama yine başlangıç değerinin etkisi belirgindir. Altmış yaştaki 12.4 yıllık doubling zamanı 85 yaşta 16.9 yıla çıkar. Bunlar yine de sağlıklı erkeklerden belirgin olarak kısadır (20).

Prostat kanserinde lineer fazdan eksponansiyel faza geçişten önce BPH' daki ile aynıdır:14-19 yıl. Exponansiyel büyümede ise doubling zamanı 2 yıldır (21). İleri evre kanserli hastalardaki doubling zamanları ile ilgili daha ileri bir çalışma 2 yıllık doubling zamanını desteklemektedir. Ama bu çalışmada daha yüksek PSA hızları verilmiştir. Bu da hastaların daha ileri evrede olmalarından kaynaklanmaktadır (20).

## 2. PSA Dansitesi

Öte yandan; PSA dansitesi (PSAD), prostat kanserini BPH' dan ayırmak için yararlı bir yöntem olarak önerilmiştir. PSAD, serum PSA konsantrasyonunun manyetik rezonans ya da USG ile belirlenmiş prostatik hacme bölünmesinden elde edilir (22).

$$PSAD = \frac{\text{SERUM PSA KONSANTRASYONU}}{\text{PROSTATİK HACİM}}$$

Benson, PSAD' yi 41 prostat kanserli (evre A ve B ) ve 20 BPH' lı hastada karşılaştırmıştır. PSAD, 0.1 µg/L/mL' nin üzerinde olduğunda prostat kanseri, 0.05 µg/L/mL' den küçük olduğunda ise BPH doğru olarak tahmin edilmektedir (22). Andriole ve arkadaşları PSAD' nin ayrıca ilk biyopsileri kanser göstermediği halde ısrar eden PSA yüksekliği olan hastalarda da faydalı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre PSAD' si 0.15 µg/L/mL olan hastalar %82 olasılıkla takibeden biyopside kanser teşhisi almaktadırlar (23).

PSA, prostatik hacim ve PSAD' den yaşa bağlı nomogramlar çıkarılabilir. Yine yaşa spesifik referans aralıkları prostatik hacim ve dansite için de kul-



lanılabilir. TRUS ölçümleri, prostat şeklindeki varyasyonlar gibi faktörler hacim hesaplanmasını etkilerler. Yaşlanmayla prostat dansitesindeki değişkenlik ve prostatta stromanın epitele oranı PSA konsantrasyonunu etkileyeceğinden bu tekniğin de sınırlamaları vardır (1).

### 3. Prostatın Nöral Ağ Kaynaklı İndeksi

PSA'nın prostat kanseri tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün kuvvetlendirilmesi için diğer bir yaklaşım da PSA'dan ve diğer nöral ağ kullanan demografik ve biyokimyasal ölçümlerden kaynaklanan indekslerdir. Bunların bir örneği 40 yaş üstü erkeklerde dijital rektal muayeneye ek olarak kullanıma eğiliminde olan ProstASURE İndeksi'dir. Hasta yaşı, serum PSA konsantrasyonu, prostatik asit fosfataz ve serum kreatin kinaz (CK-BB) izoenzimlerinin algoritmasından elde edilen indeks, hastaları zonlara ayırmada kullanılır. Bu zonlar normal, BPH ve prostat kanseri vakalarının değişik dağılımlarına karşılık gelir. CK-BB artışı, hücre büyümesi, hücre yıkımı veya her ikisine birden eşlik eder. Prostat, mesane, böbrek, over, meme ve akciğerin küçük hücreli kanserli % 30- 40 hastada artmış CK-BB düzeyleri rapor edilmiştir (1,24,25).

Stamey ve arkadaşları 298 hastada cut-off değeri olarak 0.5 kullanarak  $\leq 4.0$  ng/mL PSA düzeylerinde prostat kanserini %71 sensitivite ile saptarken, bu indeks yardımıyla % 86 sensitivite yakalamışlardır. Babayan ve arkadaşları, bu indeksle serbest PSA yüzdesinin performansını karşılaştırmışlar. Çalışmaya normal dijital rektal muayene ve serum PSA düzeyleri  $\leq 4.0$  ng/mL olan 94 erkek, aynı konsantrasyon aralığında PSA düzeyleri olan ve klinik olarak BPH şüphesi olan 77 hasta ve 54 lokalize prostat kanserli hasta alınmıştır. ProstASURE için ROC eğrisinin altındaki alan  $0.945 \pm 0.0181$ , serbest PSA yüzdesi için ise  $0.864 \pm 0.0254$  ( $p= 0.0023$ ) olarak bulunmuştur.  $\leq 4.0$  ng/mL altında PSA değerleri olan erkeklerde % 40.9 cut-off değerinde indeks için yanlış pozitiflik (% 18.7) iken serbest PSA yüzdesi için bu değer (%

19)'dur. Ancak yine de her ikisinde % 7.4 kanser vakası kaçırılmaktadır (24).

50 yaş üstü normal PSA değerine sahip BPH, tedavi edilmemiş kanser veya metastatik hastalığı olan erkeklerde yapılan bir çalışmada ProstASURE indeksi %82' lik bir sensitivite (Evre B,C ve D için %89 ) ve kanser tanısında %92' lik bir spesifisite göstermektedir. BPH için ise sensitivite %63 bulunmuştur. Kesinleşmiş tanı ile ProstASURE sonuçları arasındaki uyum yalnız PSA konsantrasyonuna oranla daha iyi bulunmuştur.(1,25)

### 4. Yaşa Özgü Referans Aralıkları

PSA için genelde kullanılan 0-4  $\mu\text{g/L}$ ' lik referans aralığı yaş ve cinsiyet gibi faktörleri hesaba katmamaktadır. Oesterling ve arkadaşları genç erkeklerde üst sınırı düşürüp, yaşlılarda da referans aralığını genişleterek; genç grupta duyarlılığı artırırken yaşlılarda özgüllüğü artırmaktadırlar. 40-50'li yaşlardaki erkeklerde yaşa özgü referans aralıkları radikal prostatektominin küratif olduğu organ sınırlı tümörlerin erken teşhisine yardım eder. PSA sonuçları yorumlanırken yaş ve ırk faktörünün göz önüne alınması önerilmektedir (26,27).

### 5. Serbest ve Kompleks PSA

PSA'nın klinik kullanımının artırılması için son yaklaşım da PSA molekülünün serbest ve kompleks formlarının kullanımınıdır. Bu yaklaşıma ilgi 1990' ların başında serumdaki PSA'nın büyük kısmının kompleks formda olduğu, serbest formun sadece küçük oranlarda bulunduğu ve prostat kanserli ve non prostatik hastalığı olan erkeklerde serbest ve ACT'ye bağlı PSA oranlarının değiştiğinin bulunmasıyla başlamıştır. Mekanizması hala bilinmemekle beraber, prostat kanserli hastalarda BPH' lılarla karşılaştırıldığında PSA-ACT' nin daha yüksek bir yüzdeye sahip olduğu serbest formun ise azaldığı görülmektedirler (1). PSA düzeylerinin değişik yaş ve ırk gruplarındaki erkeklerde değişik referans aralıkları olduğunu düşünerek, Christenson ve arkadaşları, serbest PSA' yı total PSA' ya oranlayarak % serbest PSA denen bir

kavram ortaya koymuşlar ve bunun hastalığın değerlendirilmesinde daha iyi fikir verdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca serbest PSA yüzdesi hastanın yaşından bağımsızdır. Eğer serbest PSA yüzdesi belirlenmiş belli bir düzeyin altındaysa bu o hasta için prostat kanseri lehine yorumlanır. Bunun tersine bu yüzde belli bir düzeyin üzerinde ise kanserden uzaklaştırır. Serbest ve kompleks formlarının ölçümünün arkasında yatan esas etken, PSA değerlerinde belirgin bir üst üste binmenin izlendiği 4-10 µg/L' lik gri zonda prostat kanserini BPH'dan ayırmada en uygun yöntem olacağı düşüncesidir. Bu sınırlar dışında total PSA konsantrasyonları daha diagnostiktir ve moleküler formlar daha az değere sahiptir. Yine de bu gri zonda serbest PSA yüzdesi kullanıldığında hala bazı kanserli hastalar kaçırılmaktadır. Prostat kanseri tanısı için özgüllüğün artırılmasındaki başarı, gereksiz biyopsileri de ortadan kaldıracığından avantajlı olacaktır (1,28).

Belli total PSA konsantrasyon aralıkları için serbest PSA yüzdesi çok kullanışlıdır. Vashi ve arkadaşları 413 erkekte total ve serbest PSA düzeylerini ölçmüşler ve serbest PSA yüzdesinin 3-10 ng/mL arasındaki total PSA konsantrasyonlarında etkin olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır. 10 ng/mL' nin üzerinde total PSA değerine sahip hastalar prostat kanseri için artmış risk taşırlar ve serbest PSA gerektirmeden biyopsiye gönderilmektedirler. 3.0-4.0 ng/mL arasındaki değerlerde serbest PSA yüzdesinin duyarlılığı artar ve malign prostat kanseri saptanması artarken, 4.1- 10 ng/mL arasında özgüllüğü artar ve negatif biyopsi sayısı azalır. Her bir referans aralığı için bir cut-off değeri belirlenmiştir: 3.0-4.0 ng/mL total PSA değeri için %19 için duyarlılık %90 iken; 4.1-10.0 ng/mL arasında %24 için duyarlılık %95'tir. Bu cut-off değerleri genelde kabul edilebilir saptama düzeyleri oluşturur. Tüm kanserleri ilk seferinde saptayamazsa da takibeden yılın tarama programında ortaya çıkaracaktır (28).

PSA-ACT ölçümü yapan sistemlerin verdiği değerler arasında farklılıklar izlenmektedir. Bireysel çalışmaların raporlarına göre kanser ve benign olay ay-

rımında serbest ve total PSA cut-off değerleri 0.14-0.30 µg/L ve buna karşılık gelen özgüllük değerleri %16-79 arasında değişmektedir. Serbest PSA ölçüm yöntemleri arasındaki farklılıklar da cut-off değerlerini etkiler. Serbest/total PSA oranı pek çok faktörden etkilenmektedir. Seçilen sensitivite ve spesifite değerleri bir etkidir. Kullanılan teknik de diğer bir etken: İmmuno florometrik serbest PSA ölçümü ile kemiluminesan teknik arasında cut-off değerleri açısından %25'lik bir fark ortaya konuyor. Bu nedenle total PSA ölçümlerinde olduğu gibi serbest PSA ölçümü için de standardizasyona gidilmelidir. Ayrıca bireysel laboratuvarlar serbest/total PSA için spesifik cut-off değerlerini belirlemelidirler (1,28).

Öte yandan, serbest PSA ve PSA-ACT düzeylerinin kan alındıktan sonra kararlı düzeye erişmediği düşüncesi ile Piironen ve arkadaşları PSA için hasta başı ölçümü yapmışlardır. Ancak ne serbest, ne kompleks PSA formlarında ne de total PSA da 12-16 dakika ölçümü ile 4 saat sonraki ölçüm arasında bir fark bulamamışlardır (29).

### PROSTAT KANSERİNİN TANI VE EVRELENDİRİLMESİNDE PSA

Bir erkekte teşhis edilen her prostat kanseri en fazla on yıllık bir yaşam beklentisi olduğundan potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve bu yüzden tedavi edilmelidir. Tedavinin gerçekten etkili olabilmesi için de organ sınırlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Organa sınırlı prostat kanseri olup da prostatektomiye giden hastaların aynı yaş grubundaki prostat kansersiz kontrolleriyle karşılaştırıldığında belirli bir yaşam beklentileri olduğu gösterilmiştir (27).

#### 1. Klinik Evre

PSA düzeyleri klinik evre ile paralel artış göstermektedir (Tablo I ). Bütün çalışmalar büyük oranda artmış PSA düzeylerinin bulunduğunu gösterse de en ileri klinik evredeki bazı hastalarda bile PSA düzeyleri normal sınırlar içinde kalabilir. Pek çok çalışma serum PSA' nın Evre I hastalıkta neredeyse hiç yükselmediğini göstermiştir (30).



## 2. Patolojik Evre

Yine ileri patolojik evrelerde PSA'da belirgin artış bulunmuştur (Tablo II). Klinik evrede olduğu gibi patolojik evreler arasında da PSA değerleri açısından anlamlı çakışmalar vardır. Organa sınırlı hastalığı olan bazı hastalarda belirgin PSA yüksekliği varken ; seminal vezikül veya pelvik lenf nodu tutulumu olan diğer bazı hastalarda normal sınırlarda PSA düzeyleri bulunmuştur (31,32).

TABLO I: Prostat Kanserinin Klinik Evrelendirilmesinde PSA

Tanı	Hasta Yüzdesi (PSA>4µg/L)	PSA Sınırları (µg/L)	Hasta Sayısı
BPH	19	0.6-12	168
A1	0	0.6-4.0	14
A2	46	0.6-90	13
B1	64	0.6-30	31
B2	75	0.6-100	41
C	100	40-90	4
D2	68	0.6->100	40

TABLO II: Prostat Kanserinin Patolojik Evrelendirilmesinde PSA

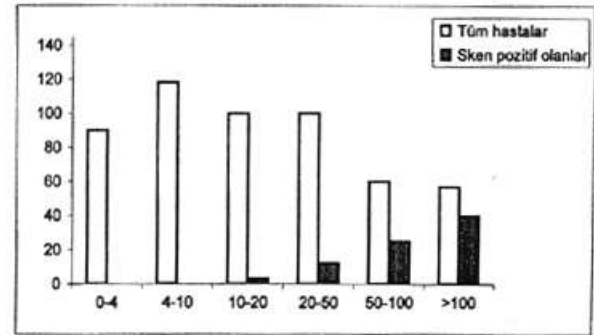
Patolojik Evre	PSA>4µg/ (hasta yüzdesi)	psa>10µg/l (hasta yüzdesi)
Organ sınırlı hastalık	55	13
Kapsüler penetrasyon	72	24
Vezikülaseminalis invazyonu	83	75
Pelvik nod tutulumu	95	65

PSA düzeyleri 2 µg/L' den az olduğunda tüm hastaların %70' inin organa sınırlı hastalığı varken ; 50 µg/L' nin üzerinde olduğunda %82 hasta pozitif cerrahi sınır ve/veya lenf noduna sahip bulunmuştur. Partin ve arkadaşları serum PSA düzeyleri, klinik evre ve Gleason skoruna bakarak lokalize prostat kanserli erkeklerde patolojik evreyi tahmin etmişlerdir (31,32).

## TEDAVİ MONİTORİZASYONUNDA PSA

PSA, prostat kanserinin tedavi ve progresyonunun değerlendirilmesinde hala en değerli belirteçtir. Cerrahi veya radyasyon tedavisinin başarısını belirlemede PSA kullanılabilir. Eğer tümör organa sınırlı ve tüm prostat dokusu uzaklaştırılmış ise radikal

prostatektomiye takiben PSA konsantrasyonları saptanamayan düzeylere düşmelidir. Konsantrasyonun baseline değerine dönmesi için yeterli bir süre geçtikten sonra saptanabilen PSA konsantrasyonları, geride kalmış prostat dokusunu, metastaz varlığını veya PSA' nın ekstra prostatik kaynaklarını düşündürür. Ekstra prostatik kaynakların serum PSA' ya katkısı ise hala tartışmalıdır. Bu son çalışmalara dayanarak PSA konsantrasyonunun kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak tedaviye cevabın değerlendirilmesinde daha iyi bir indikatör olduğu çıkarılabilir (1).



ŞEKİL 4: PSA Dağılımı: Pozitif Kemik Skenli Hastaların Tüm Hastalara Oranı (Chybowski F.M., Keller J. J. L, Bergstarhl E. J, Oesterling J. E. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: PSA is superior to all other clinical parameters. J Urol 1991; 145: 313-8.)

## REKÜRRENS TANISINDA PSA

Hastalığın rekürrensi hastalarda devamlı monitorizasyon ve ultra sensitif PSA teknikleri kullanılarak daha erken farkedilebilmektedir. Ultra sensitif teknikler <0.1 µg/L gibi saptanabilen daha düşük bir değeri alt sınır olarak alıyor. Bu teknikleri kullanan çalışmalar rezidüel kanserlerin geleneksel yöntemlerden bir kaç aydan yıllara kadar değişen oranlarda erken saptandığını göstermektedir. Ultra sensitif tekniklerin birinci jenerasyon tekniklere üstünlükleri arasında progresif hastalık için uzamış büyüme zamanı, PSA' nın doubling zamanlarına göre hastalık virulansının tahmini, progresif hastalık için düşük ihtimalli uzun latent periotlar hakkında hastanın rahatlatılması sayılabilir. Rekürrensin erken saptanabilmesine rağmen hala hastaya önerilebilecek küratif bir tedavinin olmayışı, bu tekniklerden elde edilen değerlerin avanta-

jını kullanabilecek palyatif ve adjuvan tedavi rejimlerinin oluşturulamayışı üzücüdür (1).

### KEMİK METASTAZI TAHMİNİNDE PSA

Serum PSA konsantrasyonları, yeni tanı almış, tedavi edilmemiş prostat kanserli hastalarda, radyonüklid kemik taraması bulgularının tahmininde kullanılabilir (Şekil 4). 521 randomize seçilmiş hastada yapılan bir çalışmada Chybowski ve arkadaşları serum PSA konsantrasyonunun kemik metastazının erken farkedilmesinde klinik evre, tümör grade ve asit fosfatazdan daha iyi olduğunu ve hiçbir kombinasyonun yalnız PSA' dan daha iyi olmadığını ROC eğrileri ile demonstre etmişlerdir (33,34).

### PSA VE RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Radikal prostatektomi sonrası uygun zaman sonra ölçülebilen serum PSA düzeylerinin bulunması rezidüel hastalığı düşündürür. Değişik çalışmalarla PSA yüksekliğinin saptanmasından 2-43 aya varan süreler içerisinde klinik rekürrens tespit edilmiştir. İki yeni çalışma PSA ölçümünde düşük limitlerin kullanımının klinik ve biyokimyasal rekürrensten önce daha uzun intervaller sağladığını göstermiştir (35). Stamey, limitin 0.3 µg/L'den 0.1 µg/L' ye düşürülmesi ile bu sürede 310 günlük bir artış sağlandığını göstermektedir (35). Hangi protokol kullanılırsa kullanılsın PSA, radikal prostatektomi sonrası hastaların monitorizasyonunda en duyarlı ve özgül tümör belirteçidir. Seri örnekler kullanıldığında hastalığın statü ve prognozu hakkında da değerli bilgiler vermektedir (36).

### PSA VE RADYASYON TEDAVİSİ

Radyasyon tedavisi sonrası PSA serum kinetiği cerrahi sonrasında farklıdır. Zogars ve Pollack 154 hastanın eksternal beam radyoterapi sonrası PSA yarılanma ömürlerini incelemişler ve ortalama yarılanma ömrünü 1.9 ay (0.5-9.2) bulmuşlardır ki bu radikal prostatektomi sonrası bulunandan 30 kez daha uzundur.

Grade, evre, asit fosfataz, serum testosteron veya yaş ile herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Düşük

PSA değerlerinin daha uzun yarılanma ömürlü olma eğilimleri doğrultusunda tedavi öncesi PSA değerleri ile zayıf bir korelasyon vardır.

Radyoterapi sonrası seri PSA ölçümleri, prognoz ve tedavinin şiddetinin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabilir (37,40).

### PSA VE HORMON TEDAVİSİ

Orşiektomi, LH-RH agonisti, Stilbesterol, Flutamid veya Siproteron Asetat gibi anti androjenlerin hepsi serum PSA' da düşme meydana getirir. Düşmenin derecesi, plato seviyesi ve cevap süreci klinik indikatör olarak kullanışlı olabilir (38).

### NON PROSTATİK PSA

Kadınlarda prostat dokusu bulunmadığından yıllarca kadınların hiçbir dokuda PSA üretmediği ve kan dolaşımında PSA bulunmadığı kabul edilmiştir. Bununla beraber PSA immunohistokimyasal olarak kadın periuretral bezlerinde tesbit edilmiştir. Bu bulgu Wernert ve arkadaşlarını kadın prostatının periuretral bezler olduğunu düşünmeye itmiştir ki; bu bezler % 67 oranında PSA için pozitif boyanırlar ve puberte öncesi histolojik olarak prostat bezine benzerler. PSA için yeni geliştirilmiş ultra sensitif metodlarla bazı kadınların ölçülebilir PSA konsantrasyonuna sahip olduğu görülmüştür. Bununla birlikte bu PSA'nın doku orijini hala tartışmalıdır (1,39). Diamandis ve arkadaşları kadınlardaki serum PSA'nın memeden kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Sağlıklı ve hospitalize 1061 kadının serumundan yapılan çalışmada bu araştırmacılar deneklerden % 1.5' inin >0.10 ng/mL serum PSA düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu PSA pozitif serumlar 50 yaş üstü kadınlarda belirgindir. Steroid hormonların (androjenler, progesterinler veya glukokortikoidler gibi) hedef organı (kadın memesi, peri üretral bezler veya bilinmeyen başka organlar) PSA üretimi ve dolaşıma salınımı için uyardığı gösterilmiştir (39).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada PSA için ultra sensitif immunolojik metodlar kullanılarak kadın meme tümörlerinin sitozolik ekstratlarında sıkça





bulunduğu rapor edilmiştir. PSA için 0.015 ng/mg protein düzeyindeki eşik değerinde meme tümörlerinin yarısı PSA için 0.030 ng/mg ile pozitiflik göstermiştir (%30) ve bazı kadın meme tümörlerinin 50 ng/mg' dan fazla PSA içerdiği bulunmuştur. Kadın meme tümörlerinde PSA' nın moleküler ağırlığı seminal PSA ve serum PSA ile yaklaşık aynıdır: 33 kDa. Tümör ekstrelerinde henüz PSA' nın enzimatik aktivitesi test edilmemiştir. RT-PCR ile meme tümörlerindeki PSA' nın moleküler karakterizasyonu ve nükleik asit dizilimi bu proteine ait mRNA' nın prostatik dokudaki PSA mRNA ile aynı dizilimde olduğunu göstermiştir. Çok sayıda (n=1275) meme tümörünün analizinde PSA' nın progesteron reseptörü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Premenapozal ve erken evre kanserli kadınlarda PSA pozitifliği, post menapozal ve geç evre kanserli kadınlardan daha siktir (1,41).

Ayrıca yapılan pek çok çalışmanın sonuçlarını toparlayacak olursak PSA, ayrıca laktasyondaki normal kadınların sütünde, meme kist aspirasyon sıvısında, endometriyumda, amniotik sıvıda; bazı over, karaciğer, böbrek, adrenal, kolon, parotis ve akciğer kanserlerinde de tesbit edilmiştir (42). Mannello ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da iki nöroblastom hücre serisinde PSA varlığı gösterilmiştir (41).

### PSA ANALİZİ

PSA' nın tanımlanması 1970' lerde olsa da prostat kanserli erkeklerde yükselmiş serum PSA konsantrasyonlarının ölçümü ilk kez Killian ve arkadaşları tarafından 1980' de yarışmalı bir immunoassay kullanımı ile gerçekleştirilmiştir. 1986' da ticari olarak immuno radyometrik tekniğe dayanan ticari ürünler kullanıma sunulmuştur. Böylece PSA klinik laboratuvarlarda ölçülmeye başlanmıştır. Başlarda bu tekniklerin saptama limiti 0.5-1.0 ng/mL iken ; antikor fazlalıklı PSA immuno assaylerin optimizasyonu, monoklonal antikor, non izotopik işaretleyici ve otomasyonun kullanımı günümüzde bu limiti 0.05-0.1 ng/mL' ye çekmiştir. Yu ve Diamandis tarafından 0.005 ng/mL saptama limiti olan zaman bağımlı immunoflorometrik yöntemler geliştirilmiştir (1,2). Klee ve arkadaşları

0.005' ten küçük değerleri saptayabilen bir akridin-yum ester bazlı kemiluminesan metod tanımlamışlardır (1). Tüm bu teknikler her ne kadar tedavi edilmiş kanserli hastalarda saptanabilir PSA konsantrasyonlarının erken farkedilmesini sağlasa da sensitivitedeki artış non prostatik PSA' ların da ölçülmesiyle spesifiteyi azaltmaktadır (42,43).

Ticari olarak PSA ölçümünde kullanılan pek çok immunoassay mevcuttur. Radyo immunoassay ve radyoaktif enzim veya florosein kullanan immuno-metrik teknikler vardır (1,2).

Üçüncü jenerasyon PSA ölçüm tekniği olarak günümüzde solid fazlı, çift yönlü sekanslı kemiluminesan enzim immunoassay yöntemi de kullanımdadır (42).

Ayrıca pek çok biyokimyasal ve hematolojik teste olduğu gibi çeşitli tümör belirteçleriyle birlikte PSA' nın da hasta başı testleri ticari olarak kullanıma sunulmuştur (29).

Yıllar içinde tanımlanan tekniklerin sayısı arttıkça birinci jenerasyonla diğerlerinden alınan sonuçlar arasında anlamlı varyasyonlar gözlenmiştir. Bu değişiklikler; antikor spesifitesi, reaksiyon kinetiği ve kalibrasyonlardaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Serbest ve kompleks PSA' ya antikorların farklı oranlarda bağlanması, sıcaklık ve pH değişiklikleri de sonuçları etkilemektedir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok bu metodların duyarlılık ve özgüllüğünün artırılmasına dayanmaktadır. Daha düşük cut off değerleri ile serbest ve kompleks PSA formlarının, serbest PSA yüzdesi ve PSAD' nin daha efektif kullanımı negatif biyopsi sayısını giderek azaltmaktadır (44).

Sonuç olarak yeni çalışmalar, ultrasensitif teknikler ve moleküler biyolojideki gelişmelerin etkisiyle PSA, artık sadece prostat kanseri için kullanılan bir tümör belirteci olmaktan çıkmış; özellikle kadınlardaki meme tümörleri başta olmak üzere diğer tümörler için gerek klinisyenler gerekse biyokimya araştırmacıları için bir umut ışığı olmuştur. Yalnız bu çalışmalardan çıkan sonuçlar, PSA' nın prostat kanseri için

özgüllüğünde azalma orataya koymaktadır. Ancak yine de PSA, prostat kanserinin gerek tanı gerekse takip aşamasında hala bir numaralı belirteci olarak kabul edilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Chan, W. D., Sokoll, L. J. (1997) Prostate specific antigen: Update 1997. *JIFCC*. 9/3, 120-124.
2. Burtis, C. A., Ashwood E. R. (1994) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, s. 883, 907-910, W.B. Saunders Company, Pennsylvania.
3. Bilhartz, D.L., Tindall, D.J., Oesterling, J.E. (1991) Prostate specific antigen and prostatic acid fosfatase: biomolecular and physiologic characteristics. *Urology*. 38, 95-102.
4. Riegman, P.H.J., Klaassen, P., van der Korput, J.A.G.M., Romijn, J.C., Trapman, J. (1998) Molecular cloning and characterisation of novel prostate antigen with cDNAs. *Biochem Biophys Res Commun*. 155, 181-8.
5. Lilja, H. (1997) Prostate specific antigen: molecular forms and human kallikrein gene family. *British Journal of Urology*. 79, Suppl 1, 44-48.
6. Lilja, H. (1985) A kallikrein like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Sci*. 76, 1899-1903.
7. Dejter, S.W. Jr., Martin, Js., McPherson, R.A., Lynch, J.H. (1988) Daily variability in human serum prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative evaluation. *Urology*. 32, 288-92.
8. Maatman, T.J. (1989) The role of prostate specific antigen as a tumor marker in men with advanced adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 141, 1378-80.
9. Stamey, T.A., Yang, N., Hay, A.R., McNeil, J.E., Freiha, F.S., Redwine E. (1987) Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 317, 909-16.
10. Leventhal, E.K., Rozanski, T.A., Morey, A.F., Rholl, V. (1993) The effects of exercise and activity on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 150, 893-4.
11. Simak, R., Madersbacher, S., Z-F, Zhang., Maier, U. (1993) The impact of ejaculation on serum prostate specific antigen. *J Urol*. 150, 895-7.
12. Oesterling, J.E., Chan, DW., Epstein, JI., Kimball, A.W. Jr., Bruzek, DJ., Rock, RC. (1988) PSA in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 139, 766-72.
13. Semjonow, A., Hamm, M., Rathert, P. (1993) Half-life of PSA after radical prostatectomy. *J Tumor Marker Oncol*. 8, 66.
14. Brawer, M. K., Schifman, R. B., Ahmann, F. R., Ahmann, M. E., Coulis, K.M. (1988) The effect of digital rectal examination on serum levels of PSA. *Arch Pathol Lab Med*. 112, 1110-2.
15. Stamey, T.A. (1989) PSA in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Monogr Urol*. 10, 49-56.
16. Oesterling, J. E., Rice, D.C., Glenski, W. J., Bergstralh, E. J. (1993) Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum PSA concentration. *Urology*. 42, 276-82.
17. Panteghini, M., Pagani, F., Bonora, F. (1992) Pre-analytical and biological variability of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in serum from patients with prostatic pathology. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 30, 135-9.
18. Hughes, H. R., Penney, M. D., Ryan, P. G., Peeling, W. B. (1987) Serum PSA: in vitro stability and the effect of ultra sound rectal examination in vivo. *Ann Clin Biochem*. 24 (Supp), S1-206-209.
19. Carter, H. B., Morrell, C. H., Pearson, J. D., Brant, L. J., Plato, C. C., Metter, E. J. (1992) Estimation of prostatic growth using serial prostate specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res*. 52, 3323-8.
20. Schmid, H-P., Mc Neal, J. E., Stamey, T. A. (1993) Observations on the doubling time of prostate cancer. *Cancer*. 71, 2031-40.
21. Cooper, E. H. (1993) PSA: its role in prostate cancer management. *Rev Endocr-Related Cancer*. 42, 45-54.
22. Benson, M. C., Whang, I. S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olsson, C. A. (1992) PSA density: a means of distinguishing BPH and prostate cancer. *J Urol*. 147, 387A.
23. Andriole, G. L., Telle, W. B., Coplen, D. E., Catalona, W. J. (1992) PSA index as a predictor of prostate cancer in men with persistent serum PSA elevation (abstract). *J Urol*. 147, 387A.
24. Padmore, A. (1997) Measuring % free PSA for prostate cancer detection. *European Clinical Laboratory*. Aug, 10-11.
25. Stamey, T. A., Barnhill, S. D., Zhang, Z. (1996) Effectiveness of ProstaSure in detecting prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in men age 50 or older. *J Urol*. 155, 436 A.
26. Nixon, R. G., Brower, M. K. (1997) Enhancing the specificity of PSA: an overview of PSA density,



- velocity and age specific referans ranges. *British J Urol.* 79, Suppl.1, 61-67.
28. Oesterling, J. E. (1992) Prostate specific antigen and prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2, 348-55.
  29. Kamoi, K., Babaian, J. R. (1999) Advances in the application of prostate-specific antigen in the detection of early-stage prostate cancer. *Semin Oncol.* 26-2, 140-149.
  30. Piironen, T. (2001) Measurement of circulating forms of prostate – specific antigen in whole blood immediately after venipuncture: implications for point-of-care testing. *Clin Chem.* 47,4, 703-711.
  31. Cohen, M. K, Riggs, M. W., Brawn, P. N., Spiekerman, A. M, Speights, V. O. Serum PSA levels in stage A1 prostatic cancer. *Am J Clin Pathol.* 100, 127-9.
  32. Partin, A. W., Carter, H. B., Chan, D. W., Epstein, J. I., Oesterling, J. E., Rock, R. C. (1990) PSA in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol.* 143, 747-52.
  33. Lange, P. H., Ercole, C. J., Lightner, D. J., Fraley, E. E., Vessella, R. (1989) The value of PSA determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol.* 141, 873-9.
  34. Chybowski, F. M., Keller, J. J. L., Bergstarhl, E. J., Oesterling, J. E. (1991) Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: PSA is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* 145, 313-8.
  35. Oesterling, J. E., Martin, S. K., Bergstrahl, E. J., Lowe, F. C. (1993) The use of PSA in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA.* 269, 57-60.
  36. Stamey, T. A., Graves, H. C. B., Wehner, N., Ferrari, M., Freiha, F. S. (1993) Early detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy by an ultrasensitive assay for prostate specific antigen immunoassay. *J Urol.* 149, 787-92.
  37. Takayama, T. K., Vessella, R. L., Brawer, M. K., Noteboom, J., Lange, P. H. (1993) The enhanced detection of persistent disease after prostatectomy with a new prostate specific antigen immunoassay. *J Urol.* 150, 374-8.
  38. Zagars, G. K., Pollack, A. (1993) The fall and rise of prostate specific antigen: kinetics of serum prostate specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer.* 72, 832-42.
  39. Miller, J. I., Ahmann, F. R., Drach, G. W., Emerson, S. S., Bottaccini, M. R. (1992) The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol.* 147, 956-61.
  40. Diamandis, E. P. (1997) New diagnostic applications of PSA. *British J Urol.* 79, Suppl.1, 61-67.
  41. D'Amico, A. V., Hanks, G. E. (1993) Linear regressive analysis using prostate specific antigen doubling time for predicting tumor biology and clinical outcome in prostate cancer. *Cancer.* 72, 2638-43.
  42. Mannello, F., Malatesta, M., Luchetti, F., Papa, S., Bottistelli, S., Gazzanelli, G. (1999) Immunoreactivity, ultrasensitive location and transcript expression of PSA in human Neuroblastoma cell lines. *Clin Chem.* 45, 78-84.
  43. Stamey, T.A. (1997) Some comments on progress in standardisation of immunoassays for PSA. *British J Urol.* 79, Suppl 1, 49-52.
  44. Whitterspoon, L.R. (1997) Early detection of cancer relapse after prostatectomy using very sensitive PSA measurements. *British J Urol.* 79, Suppl 1, 82-86.
  45. Ozen, H., Aygun, C., Ergen, A., Sozen, S., Aki, FT., Uygur, M.C. (2001) Combined use of prostate specific antigen derivatives decreases the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* Dec 24 (6), 610-3.