

Serbest/Total Prostat Spesifik Antijen (PSA) Oranının Tanısal Yeterlilik Bakımından Değerlendirilmesi

Dr. Saadet Kurçenli, Dr. Sacide Atalay, Dr. Didem Özkazanç, Dr. M. Murat Yekrek

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü

Özet

Serum total PSA (prostat spesifik antijen) değeri 4-10 ng/ml bulunan hastalarda, prostat kanseri (PCa) ve benign prostat hipertrofisi (BPH) ayırımında, gereksiz biyopsiyi azaltabilmek amacı ile laboratuvarımız için serum serbest/total PSA oranı cut-off değeri tayini amaçlandı. Çalışmada, yaşları 59-84 arasında değişen, total PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında bulunan, TRUS+PBx (transrektal ultrasonografi eşliğinde sistematik prostat biyopsisi) ile elde edilen patolojik tanılarına göre ayırım yapılan, 87 BPH ve 20 PCa'lı hastada serum total ve serbest PSA düzeyleri elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile tayin edildi. Bu parametrelerin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif kestirim değerleri, ROC (relative operating characteristic-nispi işleme özelliği) analizleri ve aralarındaki uyumluluk çalışmaları yapıldı. Serum serbest/total PSA oranı ortalama değeri, PCa'lı olgularda 0.13 iken, BPH grubunda 0.21 bulundu ($p<0.05$). Serum serbest/total PSA oranı için 0.18 cut-off değeri alındığında, sensitivite %85, spesifite %55.1 idi. Sonuçta, PCa tanısında serum serbest/total PSA oranının kullanımının, tek başına total PSA kullanımından daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu ve serbest/total PSA oranı için 0.18 cut-off değeri alındığında, PCa ve BPH arasında ayırımı kolaylaştırabileceği ve gereksiz biyopsileri azaltabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, benign prostat hipertrofisi, serum serbest/total PSA oranı

Abstract

Evaluation of Free/Total PSA Ratio for the Diagnostic Efficiency

In this study, it was aimed to determine the clinical usage of the level of serum PSA (prostate specific antigen) and the ratio of serum free/total PSA. It's thought that the use of free PSA together with total PSA makes the differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) easier. In our study, the significance of the ratio of free PSA to total PSA in patients with prostate cancer and BPH and the significant cut-off value was examined.

A total of 107 patients who had PSA values between 4-10 ng/ml and age between 59-84 years old were included in this study. Sera were obtained from pathologically diagnosed with TRUS+PBx (transrectal ultrasonographic systematic prostate biopsy) 87 BPH and 20 PCa patients. Serum total and free PSA values were determined with electrochemiluminescent immunometric method. We calculated sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, relative operating characteristic analyses and the correlation between them. The average free/total PSA value was 0.13 in the prostate cancer group, while this value was 0.21 in the BPH group. This rate is significantly low in patients with prostate cancer compared to BPH ($p<0.05$). The sensitivity and specificity of free/total PSA were 85% and 55.17% at a cut-off value 0.18.

In conclusion, the use of free/total PSA ratio was found more effective than total PSA value in the diagnosis of prostate cancer. It is concluded that when the cut-off value is 0.18 for free/total PSA, it is easier to differentiate prostate cancer from BPH and reduce unnecessary biopsies.

Keywords: Prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, the ratio of serum free/total PSA

Giriş

Yaklaşık son elli yıldır, prostat kanseri (PCa), erkeklerde kanserden ölüm nedenleri arasında, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. PSA (prostat spesifik antijen), ilk kez 1971'de Hara ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup, ürolojik onkoloji alanında devir açan bir tümör belirteci olmuş ve PCa'nın tanısında, evrelenmesinde ve hastaların izleminde büyük aşama kaydedilmesine olanak sağlamıştır (1,2). Günümüzde serum PSA düzeyi 10 ng/ml'nin altında olan ve iskelet sistemi semptomu olmayan olgularda, evreleme için tüm vücut kemik sintigrafisi incelemesine gerek duyulmamaktadır (3). PSA, aynı zamanda Gleason grade'i ve pelvik lenf nodu tutulumunu belirlemek için, lokal klinik evrelemeyle kombine edilebilir. Bugün, serum PSA parametrelerinin, pahalı veya invaziv evreleme yöntemlerine gerek kalmaksızın klinik kullanımı için arayışlar sürdürülmektedir (4).

PSA tedavi sonrası izlemede ve nüks hastalığı göstermede duyarlıdır. Bu durumda PSA'nın ölçülebilir düzeyde oluşu veya yükselmesi; semptomların ortaya çıkışından, dijital rektal muayenenin (DRE) anormal özellik kazanmasından ve tüm vücut kemik sintigrafisinde tutulum olmasından aylar veya yıllar önce dikkat çeker (5). O halde PSA, PCa'nın tanısında, evrelenmesinde, izlenmesinde ve prognozun belirlenmesinde iyi

bir göstergedir. Ancak bütün tümör belirteçlerinde olduğu gibi klinik, laboratuvar veya radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilerek etkinliği artırılmalıdır. PSA'nın bu geniş kullanımı göz önüne alındığında, ekonomik açıdan ve iş yükünü hafifletmek amacıyla; bu tümör belirtecinin sensitivite ve özgüllüğünü artıracak PSA parametrelerinin kullanımının gerekliliğini ve değerini ortaya koymak gerekmektedir. Bu çalışmada da PSA parametrelerinden biri olan serbest/total PSA oranı kullanımının BPH ile PCa ayırımındaki etkinliğinin ortaya konması amaçlanmıştır. Serbest/total PSA oranının benign ve malign olguların ayırımında artmış bir spesifikite sağladığını gösteren çalışmalar vardır (6) Ayrıca radyoloji ve laboratuvar sonuçlarının beraberce kullanıldığı PSA dansitesi (Serum T PSA/Prostatik hacim), malignite ayırımı için önerilmektedir (7).

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında bulunmuş ve TRUS+PBx (transrektal ultrasonografi eşliğinde sistematik prostat biyopsisi) ile BPH ve PCa tanısı almış, 87'si BPH (Benign Prostat Hipertofisi) ve 20'si PCa olmak üzere henüz tedaviye başlanmamış toplam 107 hastayı kapsamaktadır. Yaş ortalamaları BPH grubunda 67.48±7.51 ve PCa

Tablo. Serum moleküler PSA oranı için değişik sınır değerlerinin alınması ile elde edilen duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değerleri

Serum Moleküler PSA Oranı Sınır Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Kestirim Değeri	Negatif Kestirim Değeri
0.15	75	71.2	37.5	92.54
0.16	75	67.82	34.88	92.19
0.17	80	60.92	32	92.98
0.18	85	55.17	30.35	94.12
0.19	85	49.35	27.86	93.48
0.20	85	48	27.41	93.33

grubunda ise 73.70 ± 10.05 olup yaş dağılımlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark vardır ($p < 0.01$). Malign olan olguların yaş ortalaması daha yüksektir.

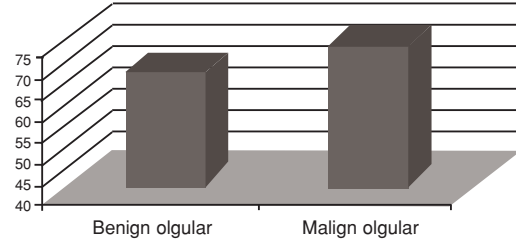
Saat 9'da alınan açlık kan örnekleri en geç iki saat içinde 3500 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Aynı günde serumlardan total PSA, serbest PSA ölçümü yapılarak serum serbest/total PSA oranı hesaplandı.

Serum total PSA (Cat.no. 1731262) ve serbest PSA (Cat.no.1820800) düzeyleri, elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Elecsys 2010 analizöründe ng/ml düzeylerinde tayin edildi. Reaktif, ekimolar olarak PSA ve PSA-ACT'yi tanıyan iki monoklonal antikor içermektedir. Örnekteki PSA, her ikisi de PSA'ya spesifik olan biotinlenmiş ve rutenyumla işaretli monoklonal antikorlarla sandwich oluşturmak üzere reaksiyon verir. Ortama streptavidin kaplı mikropartiküllerin katılmasıyla, kompleks, biotin-streptavidin etkileşimi yoluyla solid faza bağlanır. Reaksiyon karışımı ölçüm hücrelerine aspire edilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrot yüzeyine tutunurlar. Bağlanmamış maddelerin uzaklaştırılmasından sonra elektrota voltaj uygulanmasıyla kemilüminesans emisyon indüklenir ve bu emisyon ölçülerek kalibrasyon eğrisinden değerlendirilir.

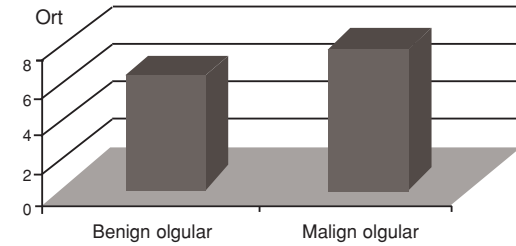
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student *t* testi ve Mann Whitney *U* testi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

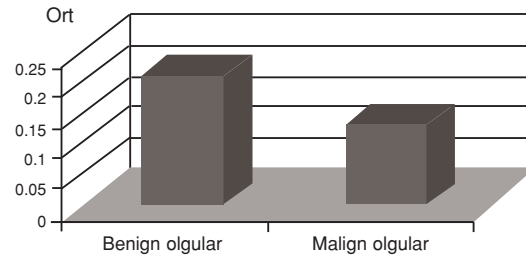
Serum serbest/total PSA oranı sınır değerinin 0.15 ile 0.19 arasında alınması ile elde edilen sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla; 0.15



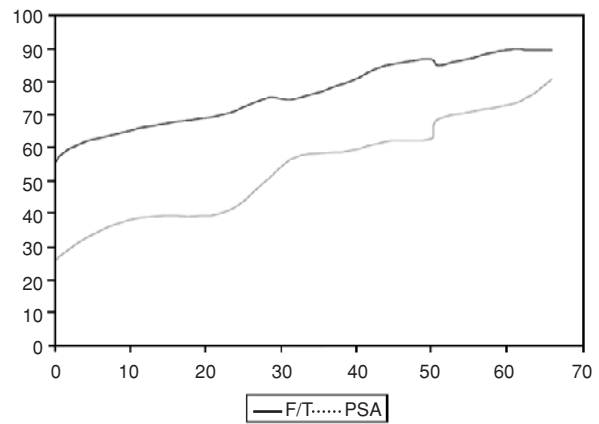
Şekil 1- Olguların yaş ortalamalarına göre dağılımı ($p < 0.01$).



Şekil 2- Hasta gruplarının T PSA düzeylerine göre dağılımı ($p < 0.01$).



Şekil 3- F/T PSA düzeylerine göre dağılımı ($p < 0.01$).



Şekil 4- Serum T PSA ve moleküler PSA oranı parametreleri için çizilen ROC eğrileri.

için %75 ve %71.2, 0.16 için %75 ve %67.82, 0.17 için %80 ve %60.92, 0.18 için %85 ve %55.17, 0.19 için %85 ve %49.35, 0.20 için %85 ve %48 olarak bulundu. 0.18 sınır değeri için çizilen ROC (relative operating characteristic-nispi işleme özelliği) eğrisi altında kalan alan 0.74, serum PSA düzeyi için hesaplanan alan ise 0.52 olarak bulundu. Bu iki değer arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

Tartışma ve Sonuç

İlk kez 1991 yılında Stenman ve arkadaşları, DRE'de malignite bulgusu olmayan ve serum PSA düzeyi "intermediate" olarak sınıflanan 4.0-10.0 ng/ml olan olgularda, negatif TRUS+PBx işlemini azaltmak amacı ile, serum serbest/total PSA oranı kullanımının daha yüksek sensitivite ve özgüllüğe sahip olduğu öne sürülmüştür (8). Vashi ve arkadaşları, serum PSA düzeyi <10.0 ng/ml olan 289 olguda, serum PSA düzeyi ve serum serbest/total PSA oranı için çizdikleri ROC eğrilerinin altında kalan alanları sırasıyla 0.51 ve 0.72 olarak hesaplamışlar ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğunu ortaya koymuşlardır ($p<0.001$) (9). Çalışmamızda da, sözü edilen çalışmaya paralel olarak, bu iki değer sırasıyla 0.52 ve 0.74 olarak bulundu ($p=0.03$). Higashira ve arkadaşları, DRE'de malignite bulgusu olup olmaması ve serum PSA düzeyine bakılmaksızın 116 olgunun değerlendirilmesi sonucu, PCa olgularında BPH olgularına göre serum PSA düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ve serum serbest/total PSA oranı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu saptamışlardır. (p değerleri sırasıyla 0.007 ve 0.0004). Bu çalışmada çizilen ROC eğrisi neticesinde optimal serum serbest/total PSA oranı için 0.12 sınır değeri önerilmiştir (10).

Jung ve arkadaşları, DRE'de malignite bulgusu olup olmaması ve serum PSA düzeyine bakılmaksızın PCa ($n=66$) ve BPH'li ($n=119$) iki farklı olgu grubunun değerlendirilmesi sonucu, PCa'lı grupta BPH'li gruba göre, serum ser-

best/total PSA oranı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$) (11). Serum serbest/total PSA oranı ve serum PSA düzeyi için çizilen ROC eğrilerinin altındaki alanlar sırasıyla 0.85 ve 0.81 olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

Morote ve arkadaşları, PCa ($n=22$) ve BPH ($n=52$) olmak üzere yaptıkları çalışmada DRE'de malignite bulgusu olmayan ve serum PSA düzeyi 10.0 ng/ml altında olan toplam 74 olguda, serum PSA düzeyi, serum PSA dansitesi ve serum serbest/total PSA oranı değerlerini karşılaştırmışlar ve PCa saptanan ve saptanmayan olgular arasında serum PSA düzeyi için anlamlı fark bulamadıkları halde, serum serbest/total PSA oranı değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. (sırasıyla $p>0.05$ ve $p<0.05$) (12). Aynı çalışmada serum serbest/total PSA oranı için 0.20 sınır değerinin kullanılması halinde %91 sensitivite bildirilmiştir. Bu değer serimizde elde edilen %85 değerine yakındır. Bangma ve arkadaşları, 977 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında; serum serbest/total PSA oranı ortalamalarını PCa saptanan 191 olguda 0.13, PCa saptanmayan 786 olguda ise 0.23 olarak saptamışlardır ($p<0.001$). Bu değerler çalışma sonuçlarımızla oldukça yakınlık göstermektedir (sırasıyla 0.13, 0.21 ve $p=0.00$) (13). Aynı çalışmada, serum PSA düzeyi 10.0 ng/ml'den az olan 101'i PCa ve 331'i BPH olan toplam 432 olgu değerlendirildiğinde; serum PSA düzeyi ve serum serbest/total PSA oranı için çizilen ROC eğrisi altında kalan alanı sırası ile 0.66 ve 0.72 olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Serum serbest/total PSA oranı parametresinin, serum PSA düzeyi 10.0 ng/ml'den küçük olan olgularda TRUS+PBx endikasyonu konulması açısından, serum PSA düzeyinden daha etkin ve üstün olduğu kanatına varmışlardır. Bu bulgular ve değişik serum serbest/total PSA oranı sınır değerleri için elde edilen sensitivite, spesifite, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değerleri sonuçlarımızla kısmen uyumluluk göstermektedir.

Prestigiacommo ve arkadaşları, 214 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında; serum serbest/total PSA oranı parametrelerini PCa saptanan 104 olguda 0.14, PCa saptanmayan 110 olguda ise 0.20 olarak saptamışlardır (p=0.00). Bu değerler çalışmamızdaki sonuçlar ile yakınlık göstermektedir (sırasıyla 0.13, 0.21 ve p=0.00) (14). Aynı çalışmada, serum PSA düzeyi ve serum serbest/total PSA oranı için çizilen ROC eğrisi altında kalan alanları, sırasıyla 0.51 ve 0.71 olarak hesaplamışlardır. Yine, değişik serum serbest/total PSA oranı sınır değerleri için elde edilen sensitivite, spesifite, pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değerleri sonuçlarımızla uyumluluk göstermektedir.

Elgamal ve arkadaşları, serum serbest/total PSA oranı ortalamalarını PCa saptanan 37 olguda 0.09, PCa saptanmayan 48 olguda ise 0.16 olarak bulmuşlar ve serum serbest/total PSA oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (p=0.0001) (14). Bu değerler çalışmamızda serum serbest/total PSA tayini yapılan 107 olgunun sonuçlarından oldukça düşüktür (sırasıyla 0.13, 0.21). Serum PSA düzeyi ve serum serbest/total PSA oranı için çizilen ROC eğrisi altında kalan alanı sırasıyla 0.58 ve 0.84 olarak hesaplamışlardır. Sonuç olarak, çalışmamız ile uyumlu olarak, serum serbest/total PSA oranı parametresinin, TRUS+PBx endikasyonu konulması açısından daha etkin ve üstün olduğu kanaatine varmışlardır.

PCa ve BPH ayırımı için, serum serbest/total PSA oranı kullanıldığında PCa'lı olgularda elde edilen cut-off değerleri, bir çalışma hariç (15), 0.14-0.21 arasında bulunurken, sensitivite %16-80 arasında değişmektedir. Ölçüm teknikleri arasındaki farklılıklar farklı cut-off değeri elde edilmesinin önemli bir etkenidir (2,16). Bu nedenle, her laboratuvar için optimum sensitivite ve spesifite elde edilen cut-off değeri belirlenmesi, gereksiz biyopsi girişimini azaltabilir. Her zaman olduğu gibi, klinisyen ve klinik laboratuvarcı arasında iyi bir iletişim, preanalitik etkenleri de elimine ederek, isabetli kararlar almanın anahtarı olacaktır.

Sonuçta, serum serbest/total PSA oranının kullanımının, tek başına total PSA kullanımına göre PCa ve BPH arasında ayırımı sağlamada daha üstün olduğu kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ. *Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon Ve Kalite Yönetimi*; 2000: 256-63.
2. Chan WD, Sokoll LJ, *Prostate specific antigen: Update. JIFCC 1997;9/3:120-4.*
3. Chybowski FM, Keller JLL, Bergstarhl EJ, Oesterling JE, *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.*
4. Wesseling S, Stephan C, Semjonov A, Lein M. *Determination of non-1-antichymotripsin-compexed prostate-specific antigen as an indirect measurement of free prostate-specific antigen: analytical performance and diagnostic accuracy. Clin Chem 2003;49:887-94.*
5. Oesterling JE, *Prostate-specific antigene: A critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907-23.*
6. Basso D, Fogar P, Piva MG, et al. *Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: Which is clinically effective and when? Urology 2000;55(5): 710-5.*
7. Cooper EH, *PSA: its role in prostate cancer management. Rev Endocr-Related Cancer 1993;42:45-54.*
8. Stenman UH, Rannikko S, Alfthan, Tuhkanen O. *A complex between prostate-specific antigene and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigene in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves sensitivity for cancer. Cancer Res 1991;51:222-6.*
9. Vashi AR, Wonjo KJ, Vesella RL, Lange PH, Wright GL, Jr, Schellhammer PF, Weiqand RA, Olsan RM, Dowell BL, Borden KK, Oesterling JE. *Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free-PSA in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. Urology 1997;49:1,19-27.*
10. Hgashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, Kato M, Sugisaki H. *And Tomaru T. signficiance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. J Urol 1996:156.*
11. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D. *And Loening SA: Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those chronic inflammation of the prostate. J Urol 1998;159:1595-98.*

12. Morote J, Raventos CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, De Torres I, Andreu J. To enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1-10 ng/ml. *J Urol* 1997;158:502-4.
13. Bangma CH, Rietbergen JBW, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schröder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer general population. *J Urol* 1997;157:2191-6.
14. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Can free and total prostate specific antigen and prostate volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J Urol* 1997;157:189-94.
15. Elgamal A-AA, Cornillie FJ, Van Poppel HP, Van De Voorde WM, McCabe R, Baert LV. Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of prostate cancer. *J Urol* 1996;156:1042-9.
16. Oesterling JE. Prostate specific antigen and prostate cancer. *Curr Opin Urol* 1992;2:348-55.