

PROSTAT KANSERLİ VE BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA SERBEST / TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ORANLARI

THE RATIO OF FREE PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN TO TOTAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

DOĞRU-ABBASOĞLU, S.,* AYKAÇ-TOKER, G.,* KOÇAK, T.,**
ÜNLÜER, E.,*** UYSAL, M.*

ÖZET

Amaç: Prostat kanserli ve benign prostat hiperplazili (BPH) hastalarda serbest / total prostat spesifik antijen (PSA) oranının önemi ve anlamlı olan cutoff değeri araştırıldı. Yöntem: 24 BPH'lı ve 19 prostat kanserli hastadan alınan serumlardan total PSA (t PSA) ve serbest PSA (free PSA=f PSA) düzeyleri Tandem-R (Hybritech) immunoradyometrik metodla ölçüldü. Bulgular: Prostat kanserli hastalarda t PSA ve f/t PSA medyan değerleri sırasıyla 33.80 ng/mL ve 0.075 iken, BPH'lı hastalarda 5.89 ng/mL ve 0.200 olarak bulundu. f/t oranının 0.150 cutoff değerinde duyarlılığı % 84, özgüllüğü ise % 70 olarak hesaplandı. Serum t PSA değeri 4-20 ng/mL arasında olan hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde, t PSA ve f/t PSA medyan değerleri sırasıyla prostat kanserinde 9.89 ng/mL ve 0.091; BPH'da ise 6.95 ng/mL ve 0.200 olarak bulundu. Bu aralıkta, f/t PSA oranının 0.150 cutoff değerinde duyarlılığı % 100 ve özgüllüğü % 64 olarak hesaplandı. Prostat kanserli hastaların f/t PSA oranlarının BPH'lı hastalara göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Sonuç: f/t PSA oranının özellikle serum t PSA düzeyleri 4-20 ng/mL olan hastalarda cutoff değeri 0.150 olarak alındığında serum t PSA düzeyleri 4-20 ng/mL olan hastalarda cutoff değeri 0.150 olarak alındığında prostat kanseri ile BPH arasındaki ayrımı kolaylaştırabileceği ve gereksiz biyopsileri önleyeceği görüşüne varıldı.

ABSTRACT

Objective: The significance of the ratio of free prostate specific antigen (f PSA) to total prostate specific antigen (t PSA) in patients with prostate cancer (CaP) and benign prostatic hyperplasia (BPH) was examined and the significant cutoff value was tried to be determined. Methods: Sera were obtained from 24 BPH and 19 CaP patients, Serum t PSA and f PSA values were determined by Hybritech Tandem-R immunoradiometric assays. Results: The median values of t PSA and f/t PSA were 33.80 ng/mL and 0.075 in cancer patients with 5.89 and 0.200 in BPH patients, respectively. The sensitivity and specificity of f/t PSA were 84 % and 70 % respectively, at a cutoff value of 0.150. When t PSA values were restricted to 4-20 ng/mL, the median values of t PSA and f/t PSA were 9.89 and 0.091 in CaP patients, 6.95 and 0.200 in BPH patients respectively with a sensitivity and specificity of 100 % and 64 %. Men with cancer had significantly lower free to total PSA ratios than those with BPH ($p<0.001$). Conclusion: The free to total PSA ratio may facilitate discrimination between CaP and BPH, especially in patients with a serum t PSA value of 4-20 ng/mL and using 0.150 as a cutoff value so many unnecessary biopsies may be excluded.

ANAHTAR KELİMELER: Prostat spesifik antijen, prostat kanseri, benign prostat hiperplazisi, serbest / total prostat spesifik antijen oranı

KEY WORDS: Prostate specific antigen, free-to-total prostate specific antigen ratio, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer

Dergiye geliş tarihi: 22.7.1998

Yayına kabul tarihi: 8.1.1999

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya* ve Üroloji** Anabilim Dalı / İstanbul
SSK İstanbul Hastanesi Üroloji Kliniği*** / İstanbul

GİRİŞ

PSA, kimotripsine benzer bir serin proteazdır^{1,2}. Prostat bezinin salgılayıcı epiteli tarafından sentezlenir ve seminal sıvıya salgılanır^{2,3}. Normalde düşük miktarlarda PSA kan dolaşımına geçer (0-4 ng /mL). Prostat kanserinde kan dolaşımındaki PSA, referans aralığın üzerine çıkar ve bundan dolayı PSA prostat kanseri için bir tümör belirteci olarak kullanılır⁴. Fakat, PSA'nın yüksekliği prostat kanserine spesifik değildir. BPH, bakteriyel prostatit, prostat iskemisi gibi benign koşullarda da serum PSA düzeyi artar⁵. Bununla birlikte, prostat kanserli hastalarda düşük PSA düzeylerine de rastlanmaktadır. Serum PSA düzeyi 10 ng/mL'nin altında olan hastalarda rutin PSA testlerini kullanarak prostat kanserini saptamak zordur. Bundan dolayı, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan testlere ihtiyaç vardır. PSA testlerinin klinik yararlılığını artırmak için yaşa özgü referans aralık^{7,8}, PSA hızı^{9,10}, PSA dansitesi^{11,12} gibi çeşitli ek testler yapılabilmektedir. PSA'nın moleküler şekillerinin saptanması da bu yaklaşımlardan biridir.

Kan dolaşımında PSA, başlıca 2 moleküler şekilde bulunur. Bunlardan biri serbest PSA, diğeri ise α -1 antikomotripsin ile kompleks yapmış PSA'dır (PSA-ACT kompleksi). Normalde kan dolaşımındaki PSA'nın çoğu ACT ile kompleks yapmış şekildedir. Güncel çalışmalar, prostat kanserli hastalarda serum serbest PSA değerlerinin BPH'lı hastalara göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir^{3, 17}. Serbest PSA'nın total PSA ölçümleri ile birlikte kullanılmasının BPH ile prostat kanserinin ayırıcı tanısını kolaylaştıracağı ileri sürülmektedir^{15, 16}. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar serbest PSA'nın total PSA ile karşılaştırıldığında bir üstünlüğü olmadığını bildirmektedirler^{20, 23}. Ayrıca literatürlerde serbest / total PSA oranı için farklı cutoff değerlerine rastlanmaktadır (0.200, 0.180, 1.170, 0.150 gibi)^{3, 15, 19, 21, 22}.

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışmamızda serbest / total PSA oranının BPH ve prostat kanserinin ayırıcı tanısında ek bir yararı olup olamayacağını ve en anlamlı olan cutoff değerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 55-85 yaşları arasındaki 24 BPH'lı ve 19 prostat kanserli hasta incelendi. BPH ve prostat kanseri tanısı, radikal prostatektomi veya iğne biyopsisi ile alınan prostat dokusunun histopatolojik incelemesi sonucu kondu. Hastalardan kan alma işlemi, transrektal ultrasonografi veya iğne biyopsisinden önce veya en az 6 hafta sonra yapıldı. Alınan serumlar çalışma yapılana dek -35°C'de saklandı. Serumdaki total ve serbest PSA düzeylerini saptamak için Tandem-R PSA ve Tandem-R free PSA (Hybritech Europe S.A. B-4031, Liege, Belgium) kitleri kullanıldı. Bu kitler, radyoaktif işaretli antikor kullanan immunoradyometrik metodlardır (IRMA). İşlemler üretici firmanın önerdiği protokol çerçevesinde gerçekleştirildi.

İstatistiksel ölçümler, ortanca değerlerin (medyan) karşılaştırıldığı Mann-Whitney U testi-ne göre yapıldı. t PSA ve f/t PSA için çeşitli cutoff değerlerinde duyarlılık ve özgüllük hesaplandı. Duyarlılığa karşı 1- özgüllük değerleri işaretlenerek Receiver-Operating Characteristics (ROC) eğrileri çizildi ve t PSA ve f/t PSA'nın performansları karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Çalışmamızda incelenen BPH'lı hastaların yaş ortalaması 66.7±8.8, prostat kanserlilerin ise 67.1±5.4 olarak bulundu. Kanserli gruptaki t PSA düzeyleri 2.26-2539.70 ng/mL ve BPH'lı grupta 0.13-20.4 ng/mL arasında idi.

t PSA medyan değerleri, prostat kanserlilerde 33.80, BPH'lı grupta 5.89 ng/mL olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). f PSA için medyan değerler prostat kanseri ve BPH için sırasıyla 2.49 ve 1.07 ng/mL olarak hesaplandı ve tek başına f PSA değerlerinde bir anlamlılık gözlenmedi. f/t PSA oranı medyan değerleri prostat kanserlilerde 0.075 ve BPH'lılarda 0.200 şeklinde hesaplandı ($p<0.001$) (Tablo 1). t PSA düzeyleri yüksek olmadığı için tanı koymanın en zor olduğu grup olan serum PSA düzeyleri 4-20 ng/mL arasındaki BPH'lı ($n=17$) ve prostat kanserli ($n=7$) hastaları ayrı olarak değerlendirdiğimizde, t PSA medyan değerlerinin her iki hasta grubunda anlamlı bir farklılık göstermediği, oysa f/t PSA değerlerinin prostat kanserlilerde 0.091 ve BPH'lılarda 0.200

Tablo 1. Total PSA, serbest PSA, f/t PSA değerleri (bütün hastalar dahil)

	BPH (n=24)	Prostat kanseri (n=19)	p değeri
t PSA (ng/mL)			
Ortalama	6.69	490.05	
Medyan	5.89	33.80	p<0.001
SE	0.96	207.95	
SD	4.71	906.44	
f PSA (ng/mL)			
Ortalama	1.50	21.48	
Medyan	1.07	2.49	
SE	0.24	7.25	
SD	1.12	30.78	
f/t PSA			
Ortalama	0.208	0.099	
Medyan	0.200	0.075	p<0.001
SE	0.022	0.026	
SD	0.101	0.112	

olarak çıktığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 2).

PSA ve f/t PSA parametrelerini karşılaştırmak için farklı cutoff değerine göre duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı (Tablo 3, 4).

Tablo 2. Total PSA, serbest PSA, f/t PSA değerleri (Yalnız serum t PSA değeri 4-20 ng/mL olan hastalar dahil)

	BPH (n=17)	Prostat kanseri (n=7)	p değeri
t PSA (ng/mL)			
Ortalama	7.77	10.84	
Medyan	6.95	9.89	
SE	0.67	1.88	
SD	2.79	4.98	
f PSA (ng/mL)			
Ortalama	1.55	0.79	
Medyan	1.24	0.75	
SE	0.24	0.19	
SD	0.99	0.51	
f/t PSA			
Ortalama	0.206	0.080	
Medyan	0.200	0.091	p<0.001
SE	0.026	0.017	
SD	0.111	0.045	

Tablo 3. t PSA ve f/t PSA için farklı cutoff değerlerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri (bütün hastalar dahil)

	Duyarlılık (%)	(No./ toplam)	Özgüllük (%)	(No. /toplam)
Total PSA (ng/mL)				
>4	94		94	(18/19)
20	(5/24)			
>6	89	(17/19)	54	(13/24)
>8	78	(15/19)	66	(16/24)
>10	73	(14/19)	87	(21/24)
>15	68	(13/19)	91	(22/24)
>20	58	(11/19)	95	(23/24)
f/t PSA				
0.250	94	(18/19)	29	(7/24)
0.200	94	(18/19)	50	(12/24)
0.180	89	(17/19)	66	(16/24)
0.150	84	(16/19)	70	(17/24)
0.120	78	(14/18)	87	(17/24)
0.100	68	(15/19)	91	(21/24)
0.080	57	(11/19)	95	(23/24)

No.: Hasta sayısı

Tablo 4. t PSA ve f/t PSA için farklı cutoff değerlerinde duyarlılık ve özgüllük değerleri (Yalnız serum t PSA düzeyleri 4-20 ng/mL olan hastalar dahil)

	Duyarlılık (%)	(No./ toplam)	Özgüllük (%)	(No./ toplam)
Total PSA (ng/mL)				
>4	100	(7/7)	0	(0/17)
>6	85	(6/7)	41	(7/17)
>8	57	(4/7)	58	(10/17)
>10	42	(3/7)	88	(15/17)
>15	28	(2/7)	94	(16/17)
f/t PSA				
0.250	100	(7/7)	23	(4/17)
0.200	100	(7/7)	52	(9/17)
0.180	100	(7/7)	64	(11/17)
0.150	100	(7/7)	64	(11/17)
0.120	85	(6/7)	82	(14/17)
0.100	57	(4/7)	88	(15/17)
0.080	42	(3/7)	94	(16/17)

No.: Hasta sayısı

Buna göre, tüm hastalar dahil edildiğinde t PSA>4 ng/mL için duyarlılık % 94 ve özgüllük % 20 olarak bulundu. 0.150 cutoff değerinde f/t

PSA için duyarlılık % 84 ve özgüllük % 70 olarak hesaplandı. Yalnız serum t PSA düzeyleri 4-20 ng/mL aralığında olan hastalar dahil edildiğinde f/t PSA için 0.150 cutoff değerinde sırasıyla % 100 ve % 64 olarak bulundu (Tablo 4). t PSA ve f/t PSA için ROC eğrileri Şekil 1 ve 2'de gösterildi.

TARTIŞMA

PSA, prostat kanserinin saptanması ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı bir göstergedir, ancak prostat kanserine özgü değildir. BPH, bakteriyel prostatit, prostat iskemisi, prostat travması gibi benign koşullar da yüksek serum PSA düzeylerine neden olabilmektedir ^{2, 5}. Benign koşulların yüksek serum PSA düzeylerine neden olabilmesine karşın, bazı prostat kanserli hastalar normal serum PSA düzeyleri gösterebilmektedir ^{2, 22}. Prostat kanserinin erken tanısı ve benign koşullardan ayrılabilmesi için tek başına serum PSA testi yetersiz kalmaktadır. PSA'nın klinik yararlılığını arttıracak ek testlere ihtiyaç vardır. Yaşa özgü referans aralık ^{7, 8}, PSA hızı ^{9, 10}, PSA dansitesi (PSAD) ^{11, 12} bu amaçla kullanılan testlere örnek olarak verilebilir.

PSA'nın moleküler şekillerinin prostat hastalıklarına göre değiştiğine ilişkin ilk çalışma 1991'de Stenman ve ark. ¹⁷ tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar, ACT ile kompleks yapmış olan PSA'nın prostat kanserli hastalarda BPH'lara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra Christensson ve ark. ¹³ prostat kanserlilerde serbest PSA konsantrasyonunun BPH'lara göre düşük olduğunu, f/t PSA oranının prostat kanserlilerde 0.180 iken, BPH'larda ise 0.280 olduğunu göstermişler ve ayırıcı tanıda f/t PSA oranını kullanmanın daha anlamlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bu durum prostat kanser hücrelerinin benign dokudakinden daha fazla ACT üretmesine bağlanmaktadır. Luderer ve ark. ³ f/t PSA oranını kullanarak benign ve malign koşulların önemli derecede ayrılabilmesini, oysa sadece t PSA ölçümü ile bunun mümkün olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar, t PSA değerlerini 4-10 ng/mL arasında sınırladıkları zaman f/t PSA oranı için 0.200 cutoff değerinde duyarlılığı % 88 ve özgüllüğü % 50 olarak bulmuşlardır.

Egawa ve ark. ²² serum t PSA düzeyi 2.1-10 ng/mL olan ve rektal tuşede BPH olarak değer-

lendirilen prostatlarda f/t PSA oranının prostat kansinomunu saptamak için yararlı olduğunu ifade etmişlerdir. Bu araştırmacılar, cutoff değeri 0.170 iken duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 93 ve % 73.3 olarak bulmuşlardır. Yine güncel bir çalışmada Reissig ve ark. ¹⁸ f/t PSA oranını prostat kanserlilerde 0.100 olarak bulmuşlar ve bu değer histolojik olarak kansersiz olduğu kanıtlanmış kişilerdekenden (0.170) anlamlı derecede farklı olduğunu bulmuşlardır. Serum PSA düzeyi yüksek olan kişilerde, f/t PSA oranı cutoff değeri 0.180 iken bütün kanserleri % 94 oranında saptamanın mümkün olduğunu ve negatif biyopsilerin % 37 oranında elimine edilebileceğini ifade etmişlerdir.

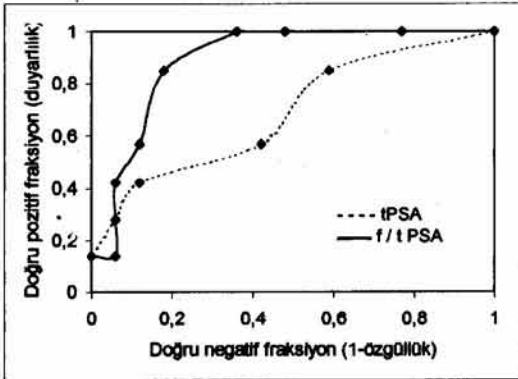
Bangma ve ark. ¹⁹ 1997'de yaptıkları bir çalışmada serum t PSA düzeyleri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda f/t PSA oranının biyopsileri azaltmak için kullanılabileceğini ve bu parametrenin, transrektal ultrasonografi gerektiren "PSA dansitesi"nden daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Öte yandan, Haese ve ark. ²⁴ tarafından yapılan bir çalışmada f/t PSA oranının prostat kanserli hastalarda prostat volümünden etkilendiği ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılara göre, f/t PSA oranı küçük prostatlı kanserinin BPH'dan ayrılmasında yararlıdır, büyük prostatlı kişilerde muhtemelen benign hipertrofik dokunun daha büyük oranda oluşu nedeniyle daha az yararlıdır. Ayrıca Murphy ve ark. ²⁰ ve Douglas ve ark. ²³ f/t PSA oranının klinik olarak lokalize prostat kanserli hastalarda sadece küçük bir ek yarar sağladığını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda, f/t PSA oranının prostat kanserli hastalarda BPH'lara göre önemli derecede düşük olduğunu saptadık ($p < 0.001$). Ayrıca t PSA düzeyi 4-20 ng/mL arasında olan hastalarda f/t PSA oranı istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi ($p < 0.001$). Bütün hastalar dahil edildiğinde, t PSA < 4 ng/mL iken PSA'nın duyarlılığı % 94, özgüllüğü % 20 olarak bulundu. 0.150 cutoff değerinde f/t PSA için duyarlılık % 84, özgüllük % 70 olarak hesaplandı. Yine f/t PSA için 0.180 cutoff değerinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 89 ve % 66 idi. Böylece hem 0.180 hem de 0.150 cutoff değerlerini kullanarak özgüllüğün arttığı bulundu. Serum t PSA düzeyi 4-20 ng/mL'ye sınırlandırıldığı zaman f/t PSA için

0.150 cutoff değerinde duyarlılık % 100 ve özgüllük % 64 idi. Yani 0.150 cutoff değerini kullanarak bütün kanserler saptanırsa, BPH'lıların da % 64'üne doğru tanı konabiliyordu. Oysa tek başına t PSA (>6 ng/mL) kullanıldığı zaman kanserlerin % 85'i saptanıyor ve BPH'lıların yalnız % 41'ine doğru tanı konabiliyordu. t PSA >8 ng/mL cutoff değerinde ise duyarlılık % 57 ve özgüllük % 58'e düşüyordu.

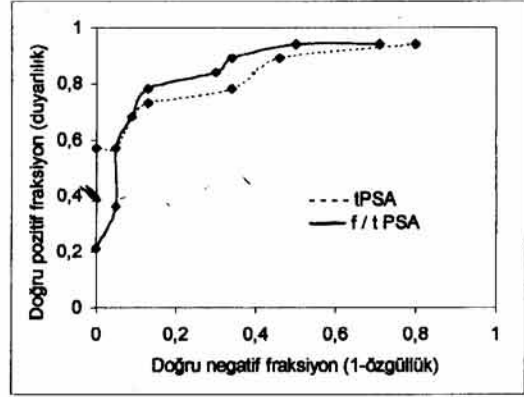
ROC eğrilerini incelediğimizde, bütün hastalar dahil iken t PSA ve f/t PSA eğrileri birbirine yakın seyretmekte ve f/t PSA'nın t PSA üzerinde az bir üstünlüğü var gibi görünmektedir (Şekil 1). Oysa yalnız serum t PSA düzeyi 4-20 ng/mL olan hastalar dikkate alınırsa, f/t PSA eğrisi sol üst köşeye oldukça yakındır yani f/t PSA'nın doğru pozitifliği ve doğru negatifliği t PSA'dan oldukça yüksektir.



Şekil 1. t PSA ve f/t PSA performansının ROC eğrisi ile değerlendirilmesi (Bütün hastalar dahil)

Sonuç olarak, f PSA / t PSA özellikle 4-29 ng/mL t PSA düzeyine sahip prostat kanserli hastaların erken evrede yakalanmasında ve BPH'dan ayrılmasında yararlı bir test olmaktadır. Bizim çalışmamıza göre en anlamlı cutoff değeri 0.150 gibi görünmektedir. Serum PSA düzeyleri 4-20 ng/mL arasında ve f PSA / t PSA oranı 0.150'nin üzerinde olan hastalar yıllık serum PSA düzeyleri ve rektal muayene ile izlenmelidir. Serum PSA düzeyi ne olursa olsun, f PSA / t PSA oranı 0.150'nin altında hastalarda mutlaka transrektal

ultrasonografi ve biyopsi gibi daha ileri incelemeler yapılmalıdır.



Şekil 2. t PSA ve f/t PSA performansının karşılaştırılması (ROC eğrisi) (Yalnız 4-20 ng/mL t PSA düzeyine sahip hastalar dahil)

KAYNAKLAR

- 1- Clements J, Mukhtar A: Glandular kallikreins and prostate specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 78: 1536-1539, 1995
- 2- McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA et al.: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new area. *Urology* 45: 729-744, 1995
- 3- Luderer AA, Chen Y-T, Soriano TF et al.: Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 46: 187-193, 1995
- 4- Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to lantichymotrypsin. *Urologic Clinics of North America* 20 (4): 681-686, 1993
- 5- Kabalin JN, Homberger JC: Prostate-specific antigen is not excreted by human kidney or eliminated by routine hemodialysis. *Urology* 37 (4): 308-310, 1991

- 6- Demura T, Shinohara N., Tanaka M et al.: The proportion of free to total prostate specific antigen. A method of detecting prostate carcinoma. *Cancer* 77 (6): 1137-1143, 1996
- 7- Anderson JR, Strickland D, Corbin D et al.: Age-specific reference range for serum prostate-specific antigen. *Urology* 46: 54-57, 1995
- 8- El-Galley RES, Petros JA, Sanders WH et al.: Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology* 46: 200-204, 1995
- 9- Cadeddu JA, Pearson JD, Lee BR et al.: Relationship between changes in prostate-specific antigen and the percent of prostatic epithelium in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 45: 795-800, 1995
- 10- Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ et al.: Longitudinal changes in serum prostate-specific antigen (PSA velocity) in a community-based cohort of men. *J Urol.* 149: 421A, 1993
- 11- Meshref AW, Bazinet M, Trudel C et al.: Role of prostate-specific antigen density after applying age-specific PSA reference-range. *Urology* 45: 972-979, 1995
- 12- Ohori M, Dunn JK, Scardino PT: Is PSA density more useful than PSA levels in diagnosis of prostate cancer? *Urology* 46: 666-671, 1995
- 13- Christensson A, Björk T, Nilsson O et al.: Serum prostate specific antigen complexed to α -antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 150: 100-105, 1993
- 14- Higashihara E, Nutahara K, Kojima M et al.: Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol.* 156: 1964-1968, 1996
- 15- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 274 (15): 1214-1220, 1995
- 16- Lilja H, Christensson A. Dahlen U et al.: Prostate specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α -1antichymotrypsin. *Clin. Chem.* 37: 1618-1625, 1991
- 17- Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H et al.: A complex between prostate-specific antigen and α -1 antichymotrypsin is major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostatic cancer. Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 51: 222-226, 1991
- 18- Reissigl A, Klocker H, Pointner J et al.: Improvement of prostate cancer screening by determination of the ratio free / total PSA in addition to PSA levels. *The Prostate* 30: 243-247, 1997
- 19- Bangma CH, Rietbergen JBW, Kranse R et al.: The free-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol.* 157: 2191-2196, 1997
- 20- Murphy GP, Barren RJ, Erickson SJ et al.: Evaluation and comparison of two new prostate carcinoma markers. Free-prostate specific antigen and prostate specific membran antigen. *Cancer* 78 (4): 809-818, 1996
- 21- Stephan C, Lein M, Jung K et al.: The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 79: 104-109, 1997
- 22- Egawa S, Shigehiro S, Ohori M et al.: The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan. *Cancer* 79: 90-98, 1997
- 23- Douglas TH, Morgan TO, McLeod DG et al.: Comparison of serum prostate specific membran antigen, prostate specific antigen and free prostate specific antigen levels in radical prostatectomy patients. *Cancer* 80: 107-117, 1997
- 24- Haese A, Graefen M, Noldus J et al.: Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 158: 2188-2192, 1997