

SERUM TOTAL PSA DEĞERİ 3-10 NG/ML ARASINDA OLAN HASTALARDA SERBEST PSA YÜZDESİNİN ÇEŞİTLİ SINIR DEĞERLERDE ÖZGÜLLÜĞÜ VE DUYARLILIĞI

SPECIFICITY AND SENSITIVITY OF PERCENTAGE OF FREE PSA IN DIFFERENT CUT-OFF VALUES IN PATIENTS WITH SERUM TOTAL PSA 3 TO 10 NG/ML

KILIÇ, S., DANIŞMAN, A., GÜNTEKİN, E., BULUT, K., KOCABİYYIK, A., SEVÜK, M.

ÖZET

Serbest PSA (sPSA) yüzdesi, duyarlılıktan taviz vermeden prostatın malign ve benign lezyonlarının ayırımı kolaylaştırmaktadır. Bu çalışmada amacımız, çeşitli sınır değerlerde yüzde sPSA'nın kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Serum total PSA değeri 3-10 ng/ml arasında olan, histopatolojik ve klinik olarak prostat kanseri tanısı konan 20 hasta ile semptomatik BPH olan, alınan biopsiler ve daha sonra yapılan TURP materyalinin incelemesi sonucunda BPH tanısı olan 32 hastada serbest ve total PSA düzeyleriyle s/t oranı retrospektif olarak değerlendirildi.

Serbest PSA yüzdesi <10 kabul edildiğinde sadece 1 olguda gereksiz biopsi yapıldığı, % 20 olguda kanserin saptandığı gözlemlendi. Bununla birlikte yüzde serbest PSA için en yüksek kabul ettiğimiz değer olan <26'da tüm kanser vakalarının saptandığı ve % 37.5 olguda gereksiz biopsiden kaçınıldığı görüldü. Kanser için en büyük riskin serbest PSA yüzdesi <10 değerinde olduğu, serbest PSA yüzdesi >26 iken kanser gözden kaçma ihtimalinin olmadığı saptandı.

Sonuç olarak yüzde serbest PSA değeri <10 olan olgulara ilk biopsi negatif olsa da tekrarlayan biopsilerden kaçınılması, tersine yüzde serbest PSA değeri >26 olan olgulara tekrarlayan biopsilerden kaçınılmasının uygun olacağı kanısındayız.

ABSTRACT

The percentage of free PSA (fPSA) in serum facilitates the distinction between benign and malignant condition of the prostate while retaining sensitivity. In this study, our aim was to determine usefulness of percentage of fPSA in different cut-off values.

In this retrospective study, in 25 patients with serum total PSA 3 to 10 ng/ml, we analysed the sera of 20 patients with histologically and clinically proven prostate carcinoma, 32 patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia which was proven by pathologic examination after TURP and biopsy, with Immulite chemiluminescent enzyme assay.

At cut-off level less than 10 % fPSA, all but one benign disease was eliminated and 20 % of prostate cancer were detected. Alternatively, at cut-off level less than 26 % all prostate cancers were detected and 37.5 % of the benign disease were eliminated. The greatest risk for cancer was observed in patients who had a percentage of fPSA less than 10 % and the lowest probability for cancer (0 %) was observed in patients who had a percentage of fPSA more than 26 %.

In conclusion, patients who have a negative initial biopsy and percentage of fPSA less than 10 % should be followed up with repeat biopsy to exclude the presence of prostate cancer. Alternatively, a repeat biopsy could be avoided for those with negative initial biopsy and percentage of fPSA more than 26 %.

ANAHTAR KELİMELELER: Serbest Prostat Spesifik Antijen Yüzdesi, Prostat Kanseri, Benign Prostat Hiperplazisi

KEY WORDS: Percentage of Free Prostate-Specific Antigen, Prostate Cancer, Benign Prostatic Hyperplasia

Dergiye geliş tarihi: 29.12.1998

Yayına kabul tarihi: 29.1.1999

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı / ANTALYA

GİRİŞ

İlk olarak Christenson ve Lilja'nın, PSA'nın serumda α lantikimotripsin ve α 2makroglobulin ile kompleks oluşturduğunu göstermelerinin ardından, Stenman ve Christenson prostat kanseri olan hastalarda kompleks PSA'nın benign prostat hiperplazili olgulardan daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Günümüzde pek çok araştırmacı serbest PSA / total PSA oranının prostat kanseri ile BPH ayırımında önemli bir kavram olduğunu kabul etmektedir^{1,2,3}.

Serum PSA değeri 10 ng/ml'nin üzerinde bulunan olgularda pek çok araştırmacı biopsi endikasyonu olduğunu kabul etmektedir. Bununla birlikte serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan olgulardan hangisine biopsi yapılmasının gerektiği konusunda fikir birliği mevcut değildir. Genel olarak 0-4 ng/ml arası PSA değeri normal kabul edilmekte ve 4 ng/ml üzeri PSA değeri olanlarda biopsi gerektiği bildirilmektedir. Labrie ve ark. ise serum PSA üst sınırının 3 ng/ml olarak kabul edilmesini önermektedirler⁴. Bu araştırmacılar serum PSA üst sınırını 3 ng/ml olarak kabul ettiklerinde sadece % 1.3 hastada kanserin atlanacağını saptamışlardır. Yakın zamanlarda Vashi ve arkadaşları da 3 ng/ml değerini şüpheli kanser grubunda PSA'nın üst sınırı olarak kullanmışlardır⁵. Tüm bu sınır değerlerde kanser yakalama oranı kabul edilebilir sınırlarda olmasına rağmen, çok sayıda hastada gereksiz biopsi yapılacağı açıktır. Kanser saptama oranlarında azalma olmadan gereksiz biopsi yapılacak olguları saptamak veya mümkün olduğunca azaltmak amacıyla serbest/total PSA kavramı ortaya atılmıştır.

Bu çalışmada, s/t PSA için çeşitli değerler kullanılarak hangi değerde prostat kanserini atlamadan gereksiz biopsi sayısını en aza indirgeyebileceğimizi tartıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Serum PSA değerleri 3-10 ng/ml arasında, klinik ve histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konulan 20 olgu ile, alınan biopsiler ve daha sonra yapılan transüretal rezeksiyon materyalinin patolojik incelenmesi sonucunda BPH tanısı

alan 32 olguda retrospektif olarak s/t PSA oranları hesaplandı.

Yanlış PSA değeri oluşmasını önlemek amacıyla son 1 ay içinde transrektal ultrasonografi, rektal muayene, prostat biopsisi ve transüretal girişim yapılan olgularla üriner retansiyonu veya üriner enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Alınan kan örneklerinde Immulite PSA (Immulite, EURO/DPC United Kingdom) yöntemi kullanılarak serum total PSA ve serbest PSA miktarları ölçüldü.

Serum serbest PSA değeri total PSA değerine bölünerek serbest PSA yüzdesi hesaplandı. Daha sonra serbest PSA yüzdesinin 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 ve 26 sınır değerlerinde özgüllük, duyarlılık, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri araştırıldı. Ayrıca yine her bir sınır değer için gözden kaçan kanser olguları ile gereksiz biopsi yapılan olgu sayısı belirtildi.

BULGULAR

Yaşları 44-70 arasındaki (ort: 53 yaş) 52 olgunun çeşitli serbest PSA yüzdesinde özgüllüğü, duyarlılığı, pozitif ve negatif öngörü değerleri tablo 1'de görülmektedir. Tabloda görüldüğü

Tablo 1. Farklı serbest PSA yüzdeslerinin Prostat kanseri ile BPH ayırımında özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif öngörü değerleri.

Yüzde Serbest PSA	Özgüllük	Duyarlılık	Pozitif Öngörü	Negatif Öngörü
<10	% 96.8	% 20	% 80	% 65
<12	% 96.8	% 25	% 83	% 67
<14	% 93	% 45	% 81	% 73
<16	% 93	% 70	% 87.5	% 83
<18	% 84	% 80	% 76	% 87
<20	% 78	% 85	% 70	% 89
<22	% 68	% 85	% 60	% 88
<24	% 46	% 90	% 51	% 88
<26	% 37.5	% 100	% 50	% 100

gibi serbest PSA yüzdesi <10 olarak kabul edildiğinde duyarlılığın en düşük, özgüllüğün en yüksek <26 alındığında duyarlılığın en yüksek özgüllüğün ise en düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 2'de, çeşitli serbest PSA yüzdelerinde gözden kaçan kanser olguları ile gereksiz biopsi sayısı görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi serbest PSA yüzdesi <10 kabul edildiğinde sadece 1 olguda (% 3.1) gereksiz biopsi yapılacağı, bununla birlikte 16 olguda (% 80) varolan bir kanserin gözden kaçacağı görülmektedir. Bununla birlikte serbest PSA yüzdesi için en yüksek kabul ettiğimiz değer olan <26'da tüm kanser vakaları yakalanmasına rağmen 20 (% 62.5) vakaya gereksiz biopsi yapılacağı görülmektedir.

Tablo 2. Farklı yüzde serbest PSA değerlerinde gözden kaçan ve gereksiz biopsi sayısı

Serbest PSA Yüzdesi	Gözden Kaçan Kanser Sayısı (%)	Gereksiz Biopsi Sayısı (%)
<10	16 (80)	1 (3.1)
<12	15 (75)	1 (3.1)
<14	11 (55)	2 (6.25)
<16	6 (30)	2 (6.25)
<18	4 (20)	5 (15.5)
<20	3 (15)	7 (21.7)
<22	3 (15)	11 (34.1)
<24	2 (10)	17 (52.7)
<26	0 (0)	20 (62.5)

TARTIŞMA

PSA organa özgü olmasına rağmen, özgüllük ve duyarlılığında önemli kısıtlamalar olması nedeniyle ideal bir tümör belirleyicisi değildir. Prostat kanseri dışında çeşitli üretral ve rektal manüplasyonlar, BPH, prostatit, prostat infarktüsü ve akut retansiyonda yükselebilmekte, ayrıca lokalize prostat kanseri olan olguların % 38-48'inde normal sınırlarda olabilmektedir^{6, 7, 8, 9}. PSA'nın özgüllük ve duyarlılığını artırmak için çeşitli kavramlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında PSA dansitesi, PSA hızı ve yaşa özgü PSA gibi kavramlar kabul görmüş ve araştırmacılar tarafından kullanılmıştır^{10, 11, 12, 13}.

Catalona 6630 erkek hastada yaptığı bir çalışmada serum PSA değeri 0-4 ng/ml arasında ve rektal muayene bulgusu normal olguların hiçbirinde kanser saptamamıştır¹⁴. Partin ve ark. ise serum PSA düzeyi 4 ng/ml'nin altında olan olguların % 35'inde lokalize prostat kanseri olduğunu

saptamıştır. 10 ng/ml üzerinde serum PSA değeri olan olgularda kanser ihtimali yüksek olduğundan biopsi endikasyonu vardır. Burada pek çok araştırmacının üzerinde durduğu sorun serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan olgularda nasıl bir yol izleneceğidir. Son yıllarda PSA'nın serumda serbest ve bağlı formlar halinde bulunduğunun saptanması ile, özellikle serum PSA değeri 4-10 ng/ml arası olan olgularda, serbest PSA yüzdesinin prostat kanseri ile BPH ayırımında önemli bir kriter olduğu kabul edilmektedir. Total PSA sınır değerinin 4 ng/ml olması üzerinde çelişkili görüşler mevcuttur. Labrie ve ark. sınır değer olarak 3 ng/ml'yi önerirken, Partin ve ark. organa sınırlı kanserlerin büyük kısmının 2.8 ng/ml sınır değeri ile tanımlanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Catalona ve ark. rektal muayenesi normal olan, ve serum PSA değeri 2.6-4.0 ng/ml arasındaki hastalarda serbest PSA yüzdesinin kanser saptanmasında önemli rol oynadığını ortaya koymuşlardır¹⁵. Bununla birlikte hangi sınır değerinde prostat kanseri ile BPH ayırımının en iyi olduğu tartışmalıdır.

Serum PSA alt sınırı 3 ng/ml olarak kabul edildiğinde çoğu kanser vakalarının yakalanabileceği, bununla birlikte pek çok vakaya gereksiz biopsi yapılacağı açıktır. Serbest PSA yüzdesinin kullanım amacı, kanser saptanmasında azalma olmadan gereksiz biopsi yapılacak olguları saptamaktır.

Vashi ve ark. serum PSA düzeyi 2-20 ng/ml arasındaki, 225 BPH ve 188 klinik lokalize prostat kanserli 413 hastada yaptıkları çalışmada serbest PSA yüzdesinin, BPH-prostat kanseri ayırımında PSA'ya karşı en büyük üstünlüğü 3.0-10.0 ng/ml PSA aralığında gösterdiğini saptamışlardır⁵. Chen ve ark. serbest PSA yüzdesini <10 olarak aldıklarında sadece % 6 olguya gereksiz biopsi yapılacağını ama % 75 olguda da kanserin atlanacağını bildirmektedir¹⁶. Çalışmamızda bu sınır değerinde olgularımızın sadece 1'inde (% 3.1) gereksiz biopsi yapılacağını, bununla birlikte 20 (% 80) olguda varolan bir kanserin gözden kaçacağını saptadık. Aynı çalışmalarında Chen ve ark. yüzde serbest PSA oranını <25 olarak kabul ettiklerinde sadece % 2 olguda kanserin atlanacağını ama % 84 olguya gereksiz biopsi yapılacağı-

nı göstermişlerdir. Olgularımızda yüzde serbest PSA değerini <26 olarak kabul ettiğimizde tüm kanser vakalarının tanımlanabildiği ama % 62.5 olguya gereksiz biopsi yapılacağını saptadık. Olgularımızda Chen ve arkadaşlarından daha az gereksiz biopsi yapılmasının nedeni, çalışmamızın retrospektif olmasına bağlanabilir. Sonuçlar bölümündeki tablodan görüleceği gibi prostat kanseri ile BPH ayırımında kesin bir yüzde serbest PSA sınır değeri vermek zordur. Hiçbir çalışma kesin bir sınır değeri tanımlamasa da, serbest PSA yüzdesinin total PSA normalin üstünde olduğunda, malign ve benign prostat hastalıkları ayırımında yararlı olduğu kabul edilmektedir. Catalona ve Luderer serbest PSA yüzdesi için % 90 duyarlılığın yeterli olduğunu öne sürerken, Vashi ve ark. duyarlılığın % 95 olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda duyarlılığın % 90 olan değer (yüzde serbest PSA<24), kanser olgularının % 90'ının saptandığı ve % 53 olguya gereksiz biopsi yapıldığı saptandı.

SONUÇ

Sonuç olarak serum PSA değeri 3-10 ng/ml arasında olan olgularda yüzde serbest değeri prostat kanseri ile BPH ayırımında önemli bir yeri vardır. Bununla birlikte kesin bir yüzde serbest PSA değeri vermek zordur. Serbest PSA değeri <10 olan olgulara ilk biopsi negatif olsa da tekrarlayan biopsilerin yapılmasının, tersine yüzde serbest PSA değeri <26 olan olgulara tekrarlayan biopsilerden kaçınılmasının uygun olacağı, ayrıca serbest PSA yüzdesi 10-26 arasında olan olguların, PSA hızı, PSA dansitesi ve yaşa özgü PSA gibi kavramlarla birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısındayız. Bununla birlikte her bir yüzde serbest PSA grubundaki olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle daha geniş serilerle gözlemlerimizin teyid edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Christenson, A., Laurel, C.B., and Lilja, H.: Enzymatic activity of the prostate-specific antigen and its reactions with extra-cellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem*, 194: 755, 1990.
- 2- Stenman, U.H., Leinonen, J., Alfthan, H., Rannikko, S., Tuhkanen, K., and Alfthan, O.: A complex between prostate-specific antigen and

alpha1-antichymotrypsin is the 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, 1991.

- 3- Catalona, W.J., Smith, D.S., Wolfert, R., Wang, T.J., Rittenhouse, H., Raliff, T.L., et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *J.A.M.A.*, 274: 1214, 1995.
- 4- Labrie, F., Dupont, A., Suburu, R., Cusan, L., Tremblay, M., Gomez, J.L., et al.: Serum prostate-specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J. Urol*, 147: 846, 1992.
- 5- Vashi, A.R., Wojno, K.J., Henricks, W., England, B.A., Vessella, R.L., Lange, P.H., et al.: Determination of the "reflex range" and appropriate cut-points for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology*, 49: 19, 1997.
- 6- Tchetgen, M.B., and Oesterling, J.E.: The role of prostate specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22: 333, 1995.
- 7- Glenski, V.J., Malek, R.S., Myrtle, J.R., and Oesterling, J.E.: Sustained, substantially increased concentration of prostate-specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: an unusual clinical scenario. *Mayo Clin Proc*, 67: 249, 1992.
- 8- Hudson, M.A., Bahnson, R.R., and Catalona, W.J.: Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*, 142: 1011, 1989.
- 9- Lange, P.H., Ercole, C.J., Lightner, D.J., Fraley, E.E., and Vessalla, R.: The value of serum prostate-specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol*, 141: 873, 1989.
- 10- Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson, C.A., et al.: Prostate-specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 147: 815, 1992.
- 11- Seaman, E., Whang, M.S., Olsson, C.A., Katz, A., Cooner, W.H., and Benson, M.C.: PSA density (PSAD): Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 20: 653, 1993.
- 12- Oesterling, J.E., Chute, C.G., Jacobsen, S.J., Guess, H.A., Panser, L.A., Johnson, C.L., et al.: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men. *J Urol*, 149: 412A, 1993.

- Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Chute, C.G., Guess, H.A., Girman, C.J., Panser, L.A., et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270: 860, 1993.
- Catalona, W.J., Richie, J.P., Ahmann, F.K., Hudson, M.A., Scardino, P.T., Flanigan, R.C., et al.: Comparison of digital rectal examination and prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer, results of multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 151: 1283, 1994.
- 15- Catalona, W.J., Smith, D.S., and Ornstein, D.K.: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examinations: enhancement of specificity with PSA measurement. *J.A.M.A.*, 277: 1452, 1997.
- 16- Chen, Y.T., Luderer, A.A., Thiel, R.P., Carlson, G., Cuny, C.L., and Soriano, F.: Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology*, 47: 518, 1996.