



# The Impact of Free/Total PSA Ratio on Prostate Cancer Diagnosis in Patients with PSA Level Between 2,5-10 mg/dl Undergoing Transrectal Prostate Biopsy

## Transrektal Prostat Biyopsisi Yapılan ve PSA Seviyesi 2,5-10 mg/dl olan Hastalarda Serbest/Total PSA Oranlarının Prostat Kanseri Tespitine Etkisi

TRUS Biyopside Serbest/Total PSA Oranları / Free/Total PSA Ratio in TRUS Biopsy

Nevzat Can Şener<sup>1</sup>, Okan Baş<sup>2</sup>, Emine Şener<sup>3</sup>, Adem Altunkol<sup>1</sup>, Erbay Tümer<sup>1</sup>, Yalçın Evliyaoğlu<sup>1</sup>, Abdurrahim İmamoğlu<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Sağlık Bakanlığı, Numune EAH, Üroloji Kliniği, Adana, <sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı, Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH, Üroloji Kliniği, Ankara, <sup>3</sup>Ceyhan Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Adana, <sup>4</sup>Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi (TRİB) yapılmış hastaların serbest/ total PSA (s/t PSA) oranlarını patolojik tanıları ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde Mayıs 2012 - Aralık 2013 tarihleri arasında PSA değerleri 2,5-10 arasında olup da TRİB yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalar, s/t PSA oranlarına göre %20'nin altında olan hastalar ve olmayan hastalar olarak ikiye ayrıldı. PSA oranı %20'nin altında olanlar Grup 1, altında olmayanlar ise Grup 2 olarak adlandırıldı. **Bulgular:** Hastalar gruplandırıldığında, birinci grupta 60, ikinci grupta ise 82 hasta olduğu görüldü. PSA değerleri sırasıyla Grup 1 ve 2 için  $7,45 \pm 2,14$  ve  $6,31 \pm 1,89$  olarak ölçüldü ( $p=0,067$ ). Birinci grupta 14 hasta da (%23), 2. Grupta ise 15 hastada prostat kanseri tespit edildi (%18). PSA değeri 2,5-10 arasında duyarlılık %100, özgüllük ise %23 olarak tespit edildi. **Tartışma:** s/t PSA oranının bizim popülasyonumuzda da 2,5-10 arası değerlerde de uygulanabileceği ortaya konulmuştur. Literatürle kıyaslandığında daha düşük görünen özgüllük oranlarına rağmen yüksek duyarlılık oranları ile kullanılabileceği görülmektedir.

### Anahtar Kelimeler

PSA; Prostat Biyopsisi; Oran

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to compare the outcomes of pathologic results of patients underwent transrectal prostate biopsy (TRIB) with free/total PSA ratio. **Material and Method:** Patients having a PSA level between 2.5-10 ng/ml and underwent TRIB were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups as having a free/total PSA ratio below and over 20%. The ratio below 20% was in Group 1 and over 20% were in Group 2. **Results:** There were 60 patients in Group 1 and 82 patients in Group 2. PSA levels were  $7,45 \pm 2,14$  and  $6,31 \pm 1,89$  for groups 1 and 2, respectively ( $p=0.067$ ). Fourteen patients in Group 1 (23%) and 15 patients in Group 2 (18%) were diagnosed with prostate cancer. Sensitivity was 100% and specificity was 23% when PSA level was between 2.5 and 10. **Discussion:** Free/Total PSA ratio can be applied to PSA levels between 2.5 and 10. Even though it has a low specificity, with high sensitivity, it can be used in urologic practice.

### Keywords

PSA; Prostate Biopsy; Ratio

DOI: 10.4328/JCAM.2424

Received: 21.03.2014 Accepted: 16.04.2014 Printed: 01.02.2014

J Clin Anal Med 2014;5(suppl 1): 1-3

Corresponding Author: Nevzat Can Şener, Sağlık Bakanlığı, Adana Numune EAH, Üroloji Kliniği Yüreğir, Adana, Türkiye.

GSM: +905053328474 E-Mail: cansener14@gmail.com

## Giriş

Prostat kanseri, dünyada erkek popülasyonunda görülen en sık kanserdir. Beş ve altıncı dekatta sıklığı artar [1]. Prostat spesifik antijenin (PSA) üroloji dünyasına girmesi ile prostat kanserine çok daha erken tanı konulmaya başlanmıştır. Bu belirteç sayesinde pek çok hastaya, hastalık ilerlemeden, erken dönemde tanı koyulmakta ve tedavi edilebilmektedir [2].

Ancak PSA organa özgül bir belirteç olmakla birlikte, maalesef hastalığa özgü bir belirteç değildir. Bu sebeple, her PSA yüksekliği prostat kanseri tanısı koyduramamaktadır. Bu belirteci daha özgül bir hale getirmek amacı ile yaşa özgü PSA, serbest/total PSA oranı, PSA dansitesi, PSA hızı gibi değişiklikler kullanılmaktadır [3, 4].

Biz bu çalışmada, kliniğimizde transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi (TRİB) yapılmış hastaların serbest/total PSA (s/t PSA) oranlarını patolojik tanıları ile karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Mayıs 2012 - Aralık 2013 tarihleri arasında (Prostat Spesifik Antijen) PSA yüksekliği nedeniyle TRİB yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar arasında biyopsi öncesi parmakla rektal muayenede patolojik bulgu tespit edilen, PSA değeri 10'un üzerinde olan hastalar çalışma harici bırakıldı. Geri kalan 142 hasta, total ve serbest PSA değerleri, total ve serbest PSA oranları, biyopsi sırasında kaydedilmiş olan prostat hacimleri ve patoloji sonuçları ile değerlendirildi. Bu hastalara lokal anestezi ile TRİB uygulandı. Tüm hastalardan 12 kadran biyopsi alındı.

Hastalar, s/t PSA oranlarına göre %20'nin altında olan hastalar ve olmayan hastalar olarak ikiye ayrıldı. PSA oranı %20'nin altında olanlar Grup 1, altında olmayanlar ise Grup 2 olarak adlandırıldı. Hastalarda tedavi sonrası gelişen komplikasyonlar da tespit edilerek çalışma için kullanıldı.

## İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Mac 20.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemi Student's t test ile incelendi. Parametrik olmayan değişkenler ise Fisher's exact test ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Tüm biyopsi yapılmış olan hastaların ortalama hasta yaşı,  $63,35 \pm 8,32$  idi. Hastaların total PSA değerleri ise  $6,79 \pm 2,08$  idi. Bu değerler oranlandığında, total/serbest PSA oranı ise  $11 \pm 0,1$  olarak bulundu. Hastalarda ölçülen ortalama prostat hacmi  $48,68 \pm 19,79$  ml olarak bulundu.

Hastalar gruplandığında, birinci grupta 60, ikinci grupta ise 82 hasta olduğu görüldü. Birinci grupta ortalama hasta yaşı  $68,80 \pm 9,22$ , 2. Grupta ortalama hasta yaşı  $63,02 \pm 7,63$  idi ( $p=0,585$ ). PSA değerleri sırasıyla Grup 1 ve 2 için  $7,45 \pm 2,14$  ve  $6,31 \pm 1,89$  olarak ölçüldü ( $p=0,067$ ). Prostat hacimleri 1. Grup için  $47,02 \pm 16,72$ , ikinci grup için ise  $56,14 \pm 38,49$  idi ( $p=0,058$ ).

Birinci grupta 14 hastada (%23), 2. Grupta ise 15 hastada prostat kanseri tespit edildi (%18). PSA değeri 2,5-10 arasında duyarlılık %100, özgüllük ise %23 olarak tespit edildi.

Patolojik olarak değerlendirme yapıldığında, iki grupta toplam beş hastada ASAP (Asiner Small Asiner Proliferasyon), yedi hastada yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN), yedi hastada kronik prostatit, 29 hastada prostat kanseri ve 94 hastada benign prostat hiperplazisi (BPH) sonucu alındı. İstatistiksel değerlendirme yapıldığında, 1. Grupta prostat kanseri yakalama oranı, 2. Gruba göre anlamlı daha fazla olarak tespit edildi ( $p=0,048$ ).

## Tartışma

s/t PSA oranları, PSA yüksekliği durumunda son yıllarda prostat kanseri ayırımında oldukça gözde bir şekilde kullanıma girmiştir. PSA değeri kimi araştırmacılara göre 4 ng/ml'nin, kimi araştırmacılara göre ise 10 ng/ml'nin üzerinde gerçek anlamda yüksek kabul edilmekte ve bu değerlerde hastalara prostat kanseri insidansı arttığı için kesin olarak biyopsi önermektedirler [5]. Bu değer ile, genellikle BPH'nin üst sınırı kabul edilen 2,5 ng/ml'nin altı değerler arası ise gri zon olarak kabul edilmektedir. İşte s/t PSA oranı gri zondaki bu hastalar için anlamlı kabul edilmektedir [6]. 1990'li yıllarda başlatılan European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) çalışmasında, PSA taraması araştırılmış, İtalya'da gri zon olarak 3-4 ng/ml PSA değeri seçilmiştir [7].

Serbest PSA, PSA molekülünün alfa 1 antikimotripsin molekülüne bağlı olmadan serumda serbestçe taşındığı izo-formudur [8]. Serbest PSA değerinin benign hastalıklarda daha çok yükseldiği gösterilmiştir [9], bu durum da s/t PSA oranı yükseldikçe hastalığın benign olma ihtimalinin arttığını göstermektedir. Bu oran için farklı eşik değerler tanımlanmıştır. Catalonia ve arkadaşları, PSA 4-10 ng/ml arasında iken s/t PSA oranında eşik değer olarak %25 değeri alındığında prostat kanserlerinin %95'ine teşhis konulabildiğini, hastaların da %20'sine gereksiz biyopsi yapılmayacağını öne sürmüşlerdir [10]. Başka bir çalışmada, bu oran %22'nin altına düştüğünde hastaların %30'unda yanlış biyopsilerin önüne geçilirken %98 prostat kanseri yakalanabileceği bildirilmektedir. [11]. Bu oran, bir diğer çalışmada %23'e çekildiğinde, %21,4 oranında kanser saptanabildiği ve gereksiz biyopsilerin de %18 azaltılabileceği öngörülmüştür [12].

Çin kaynaklı bir çalışmada, PSA değerleri 2,5-20 ng/ml arasında olan hastaların prostat biyopsi sonuçları incelenmiş, serbest PSA seviyesinde düşme olduğunda prostat kanseri tespit etme ihtimalinin arttığı gözlenmiş ancak PSA seviyesinin 2,5-20 ng/ml arasında olduğu vakalarda total PSA seviyesi ile s/t PSA oranı arasında anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir [13]. Başka bir çalışmada ise PSA seviyesi 2,1- 10 ng/ml arasında değişen 1277 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların prostat kanseri tespit oranları araştırılmış. Araştırmada s/t PSA oranlarının prostat kanseri tespitinde oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır [14]. Üstün ve arkadaşları ise, s/t PSA eşik değerini %20 aldıklarında duyarlılık seviyesini %90, özgüllük seviyesini %44 bulurken, %10 aldıklarında bu oranlar sırasıyla %44 ve %78 olarak bulunmuştur [5]. Bir diğer çalışmada ise 43 hastalık bir grup oluşturulmuş, bu grupta prostat kanseri olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırılmıştır. s/t PSA oranları prostat kanseri olan ve olmayan olgularda sırasıyla %28 ve %35 olarak

bulunmuştur [15].

Avrupa Üroloji Birliği kılavuzlarında, f/t PSA<0,1 olduğunda biyopside %56 oranında, f/t PSA oranı >0,25 olduğunda ise %8 oranında prostat kanseri yakalanabildiğini belirtmişlerdir. Ancak hangi oranın kullanılması gerektiği belirtilmemiştir [16]. Amerikan Üroloji Birliği ise kılavuzunda biyopsi yapılacak hasta seçerken s/t PSA oranının kullanılabileceğini ancak herhangi bir önevide bulunmak için yeterli veri olmadığını ve hastaya vereceği yarar/zarar oranının net olmadığını bildirmektedir [17].

Güncel olarak, PSA alt sınırı 2,5 ng/ml alındığında PCA3, -2 proPSA ve prostat health index (phi) gibi güncel tedaviler devreye girmiştir. Bu tedaviler için detaylı çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu çalışmalar doğrulanmadan, PSA basarisini arttıran modifikasyonların kullanımı kılavuzlarda önerilmektedir [16]. Çalışmamızın limitasyonları arasında düşük hasta sayısı, hastaların detaylı patolojik incelemesinin yapılmamış olması, prospektif ve randomize olmaması sayılabilir.

Bizim çalışmamızda, eşik değer %20 alındığında iki grup arasında prostat kanseri yakalama oranları karşılaştırıldığında ise, 1. Grupta anlamlı daha yüksek prostat kanseri yakalama oranları bulunduğu tespit edildi. s/t PSA oranı, genel olarak pek çok çalışmada, ya 2,5-4 ya da 4-10 ng/ml arası değerler için uygulanmakta bizim çalışmamızda bu oranın bizim popülasyonumuzda da 2,5-10 arası değerlerde de uygulanabileceği ortaya konulmuştur. Literatürle kıyaslandığında daha düşük görünen özgüllük oranlarına rağmen yüksek duyarlılık oranları ile kullanılabilirliği görülmektedir.

#### Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, et al. Influence of blood specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014; 348: 2296.
2. Partin AW, Osterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen. *J Urol* 1994; 152: 1358.
3. Van Cangh PJ, De Nayer P, De Vischer R, Sauvage P, Tombal B, Lorge F, et al. Free to total prostate specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/ml total PSA. *Urology* 1996; 48: 67-70.
4. Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, Chan DW, Rittenhouse HG, Wolfert RL, et al. Use of Percentage of free prostate specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.5 to 4 ng/ml. *Urology* 1999;54:220-4.
5. Üstün G, Altay B, Ekren F, Turna B, Semerci B, Çıkkılı N. BPH ve prostat kanserinde PSA ve türevleri arasında nasıl bir fark vardır? *Türk Üroloji Dergisi* 2006;32(1):37-42.
6. Ceylan C, Ceylan T, Odabas O, Yuksel S, Dogan S, Yigman M. Evaluation of the Role of Digital Rectal Examination and Transrectal Ultrasonography in Diagnosis of Prostate Cancer in Turkish Men. *J Clin Anal Med* 2012;3(2):170-3.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
8. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-25.
9. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
10. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
11. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, Fink K, Horninget W, Ennemoser O, et al. Usefulness of the ratio free/total prostate specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 1996;48:62-6.
12. Martinez-Pinheiro L, Garcia Mediero P, Gonzalez Gancedo JM, Taberner A, Lozano D, Lopez-Tello JJ, et al. Probability of prostate cancer as a function of the

percentage of free prostate specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4–10 ng/ml. *World J Urol* 2004;22:124-31.

13. Huang M, Lin Y, Uhlman M, Deng X, Lin X, Wu S, et al. Percent free prostate-specific antigen does not improve the effectiveness of prostate cancer detection in Chinese men with a prostate-specific antigen of 2.5-20.0 ng/ml: a multicenter study. *Med Oncol* 2014;31:925.

14. Kitagawa Y, Ueno S, Izumi K, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, et al. Cumulative probability of prostate cancer detection in biopsy according to free/total PSA ratio in men with total PSA levels of 2.1-10.0 ng/ml at population screening. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:53-9.

15. Aydemir H, Budak S, Kumsar S, Kose O, Saglam HS, Adsan O. Prostat Spesifik Antijen 4 ng/ml'nin Altındaki Hastalarda Biyopsi Sonuçlarımız. *J Clin Anal Med* 2013; DOI: 10.4328/JCAM.2046.

16. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *EAU Guidelines* 2013.

17. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *AUA Guidelines* 2013.

#### How to cite this article:

Şener NC, Baş O, Şener E, Altunkol A, Tümer E, Evliyaoğlu Y, İmamoğlu A. The Impact of Free/Total PSA Ratio on Prostate Cancer Diagnosis in Patients with PSA Level Between 2,5-10 mg/dl Undergoing Transrectal Prostate Biopsy. *J Clin Anal Med* 2014;5(suppl 1): 1-3.