

TÜRK ERKEKLERİNDE PROSTAT KANSERİ TANISINDA SERBEST/TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ORANININ TANISAL YETERLİLİK BAKIMINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ VE UYGUN CUT OFF DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI

Evaluation of the Diagnostic Value of Free/Total Prostate Specific Antigen for Prostat Cancer in Turkish Males, Investigating the Appropriate Cut off Value

Birsen SAHİLLİOĞLU¹, Gönül ERDEN¹, Serpil ERDOĞAN¹, Mustafa Metin YILDIRIMKAYA¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Biyokimya, Klinik Biyokimya,
ANKARA

Geliş Tarihi: 16.09.2007
Kabul Tarihi: 30.12.2008

ÖZET

Amaç: Serum total prostat spesifik antijen (PSA) değeri 4-10 ng/mL arasında bulunan hastalarda, prostat kanseri (PCa) ve benign prostat hipertrofisi (BPH) ayrımında, serbest/total PSA oranının tek başına total PSA kullanımından daha faydalı olduğu bildirilmektedir. Ancak bildirilmiş cut off değerleri arasında farklar bulunabilmektedir. Bu çalışmada laboratuvara başvuran hastalar için serum serbest/total PSA oranı cut off değeri tayini amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, yaşları 56-84 arasında değişen (ortalama±S.D.; 68.1±6.8), total PSA değerleri 4-10 ng/mL arasında bulunan, TRUS+PBx (transrektal ultrasonografi eşliğinde sistematik prostat biyopsisi) ile elde edilen patolojik tanılarına göre ayrımı yapılan, 31 BPH ve 20 PCa'lı hastada serum total ve serbest PSA düzeyleri kemilüminesans mikropartikül immüno kimyasal (CMIA) yöntem (Architect i2000, Abbott) ile tayin edilmiştir. Bu parametrelerin ve serbest/total PSA oranının duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri, ROC (receiver operating characteristic-nispi işlemeleme özelliği) analizleri ve aralarındaki uyumluluk çalışmaları yapılmıştır.

Bulgular: Serum serbest/total PSA oranı ortalama değeri, PCa'lı olgularda 0.19 (0.01-0.60) iken, BPH grubunda 0.25 (0.10-0.48) bulunmuştur (p<0.05). ROC analizinde eğri altındaki alan serbest/total PSA için 0.707 (p=0.013) iken total PSA için 0.557 (p=0.493) olarak bulunmuştur. Serum serbest/total PSA oranı için cut off değeri 0.17 olarak alındığında, duyarlılık %70, özgüllük %75 iken cut off değeri 0.18 olarak alındığında, duyarlılık %70, özgüllük %68 olarak saptanmıştır.

Sonuç: PCa tanısında serum serbest/total PSA oranının kullanımının, tek başına total PSA kullanımından daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu ve serbest/total PSA oranı için 0.17 cut-off değeri alındığında, PCa ve BPH arasında ayrımı kolaylaştırılabileceği ve gereksiz biyopsileri azaltılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Serum serbest/total PSA oranı, prostat kanseri (PCa), benign prostat hipertrofisi (BPH).

ABSTRACT

Objective: It is reported that using only free-to-total PSA ratio in differential diagnosis between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the patients with 4-10 ng/mL PSA values is more useful than total PSA. However, different cut-off values have been reported. In this study, it was aimed to determine cut-off value of the free PSA to total PSA in the serum of the patients who applied to the laboratory.

Method: In this study, a total of 51 patients who had PSA values between 4-10 ng/mL and age between 56-84 years old (mean: 68.1±6.8) were included. Sera were obtained from pathologically diagnosed with TRUS+PBx (transrectal ultrasonographic sistematic prostate biopsy) 31 BPH and 20 PCa patients. Serum total and free PSA values were determined with chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) (Architect i2000, Abbott). Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value were calculated; receiver operating characteristic (ROC) analyses and the correlation between them were determined.

Results: While average serum free/total PSA ratio was 0.19 (0.01-0.60) in the prostate cancer group, it was found 0.25 (0.01-0.48) in the BPH group (p<0.05). Areas under the

İletişim:
Serpil ERDOĞAN
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Biyokimya, Klinik Biyokimya,
ANKARA
e-posta: drsturhan@yahoo.com

ROC curves was found as 0.707 ($p=0.013$) for free/ total PSA and 0.557 ($p=0.493$) for total PSA. While the cut off value was taken as 0.17 for the ratio of free/ total PSA, sensitivity was % 70 and specificity was 75% and those values were 70% and 68% respectively if the cut off value was 0.18. This ratio is significantly low in patients with prostate cancer compared to BPH. The sensitivity and specificity of free/total PSA were 70% and 75% at a cut off value 0.17.

Conclusion: It was postulated that using only free/total PSA ratio has more selectivity and sensitivity in the diagnosis of prostate cancer than using only total PSA value and when the cut-off value was accepted as 0.17 for free/total PSA, it is easier to differentiate prostate cancer from BPH which might reduce unnecessary biopsies.

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



GİRİŞ

Prostat kanseri için prostat spesifik antijen (PSA) taraması bu testin 1980'lerin ortalarında tanımlanmasından bu yana bir umut olmuştur. Bugüne kadar bu umudun gerçekleşmesini gösterecek sağlam bir kanıt bulunamamıştır. Fakat en azından PSA taramasının yararlılığını gösteren iki büyük çalışma hala devam etmektedir. Bunlardan birisi Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'ne (National Cancer Institute) ait "Prostat, Akciğer, Kolorektal ve Ovaryen Kanser Taraması Çalışması"dır ve gelecek 3-5 yıl içinde bir cevap alınması beklenmektedir. Diğer çalışma ise "Prostat Kanser için Avrupa Randomize Tarama Çalışması"dır ve bu çalışmadan da yaklaşık aynı sürelerde sonuç alınması beklenmektedir. Bugün birçok klinisyen PSA'nın etkinliğine güvense de daha şüpheli doktorlar bu karara varabilmek için daha güvenilir sonuçlar beklemekteler (1).

Prostat kanserinin tespiti ürologlar için oldukça önemli bir görevdir. Prostat kanserinin kesin tanısı ancak prostat biyopsisi ile yapılabilir. Biyopsi gerekliliğine karar vermek ise en temel ve en önemli olarak serum PSA'nın serum düzeyleri ile yapılabilir (2).

Prostat kanser için bir serum belirleyicisi olarak klinik yararı açık bir şekilde kanıtlanmış olan PSA, hassasiyet ve özgüllüğüne karşın mükemmel bir tarama testi değildir. Çünkü yüksek PSA (>4.0 ng/mL) aynı zamanda prostatit ve BPH olgularında da gözlenebilir. Serum PSA düzeyinin $4.0-10.0$ ng/mL olduğu durumlarda, prostat kanseri ve BPH olgularında önemli örtüşmeler vardır (3).

PSA düzeyleri $4-10$ ng/mL arasında olan hastaların ancak %25'inde prostat kanserine rastlanmaktadır ve bu durumda PSA'nın özgüllüğü azalmakta ve gereksiz biyopsilere neden olmaktadır (4).

Bu nedenle bu konuda PSA'nın hassasiyet ve özgüllüğünü arttıracak PSA hızı, PSA dansitesi, transizyonel zon hacmi ile uyumlu PSA dansitesi (PSATZ dansitesi), serbest/total PSA oranı ve PSA'nın moleküler formları gibi birçok farklı metotlar önerilmiştir (5-10).

Birçok araştırmacı serumda PSA'nın çeşitli formlarda bulunduğunu ve bunların oranlarının prostattaki hastalığa bağlı olarak değiştiğini belirtmişlerdir. Prostat kanseri saptanan hastaların tanı öncesi saklanan

donmuş serum örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda, tanıdan yıllar önce başlayarak total PSA artarken, serbest PSA yüzdesinin azaldığı gösterilmiştir. Serum total prostat spesifik antijen (PSA) değeri $4-10$ ng/mL arasında bulunan hastalarda, prostat kanseri (PCa) ve benign prostat hipertrofisi (BPH) ayırımında, serbest/total PSA oranının tek başına total PSA kullanımından daha faydalı olduğu bildirilmektedir. Ancak bildirilmiş cut off değerleri arasında farklar bulunabilmektedir. Bu çalışmada, gereksiz biyopsi sayısını azaltabilmek amacı ile, laboratuvara başvuran hastalar için serum serbest/total PSA oranı (s/t PSA oranı) cut off değerinin tayini amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

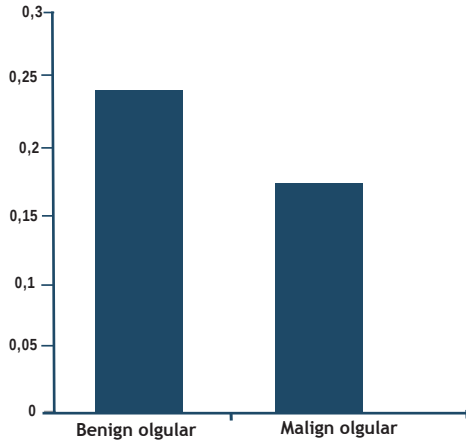
Çalışmaya, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine 2007 Ağustos ve Aralık ayları arasında başvuran hastalardan, serum PSA düzeyi $4-10$ ng/mL arasında bulunanlara TRUS+PBx (transrektal ultrasonografi eşliğinde sistematik prostat biyopsisi) ile BPH ve PCa tanısı konmuş, 31'i BPH ve 20'si PCa olmak üzere henüz tedaviye başlanmamış toplam 51 hasta dahil edilmiştir.

Hastalardan açlık kan örnekleri alınmış ve iki saat içinde 4000 devir/dk'da beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Örneklerin toplandığı aynı günlerde ise serumlardan total PSA, serbest PSA ölçümü yapılarak serum s/t PSA oranı hesaplanmıştır.

31 BPH ve 20 PCa'lı hastada serum total ve serbest PSA düzeyleri kemilüminesans mikropartikül immunokimyasal (CMIA) yöntem (Architect i2000, Abbott) ile ng/mL düzeylerinde tayin edilmiştir. ARCHITECT total PSA ve serbest PSA tetkiki, insan serumunda bulunan total PSA'nın (hem serbest PSA, hem de alfa-1-antikimotripsin ile kompleksleşmiş PSA) belirlenmesi için Kemilüminesans Mikropartikül Enzim İmmunolojik Test (CMIA) teknolojisi ile Chemiflex® gibi esnek tetkik protokoller kullanan iki adımlı bir immunolojik tetkiktir. İlk adımda örnek ve anti-PSA kaplı paramanyetik mikropartiküllere tutunur. Yakımadan sonra, anti-PSA akridinium etiketli konjugatı ikinci adımda ilave edilir. Pre-Trigger ve Trigger Solüsyonları reaksiyon karışımına ilave edilir; elde edilen Kemilüminesans reaksiyon, relatif ışık üniteleri (RLU)

olarak ölçülür. Örnekteki total PSA miktarı ve ARCHITECT® optik sistemi ile tesbit edilen RLU arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.

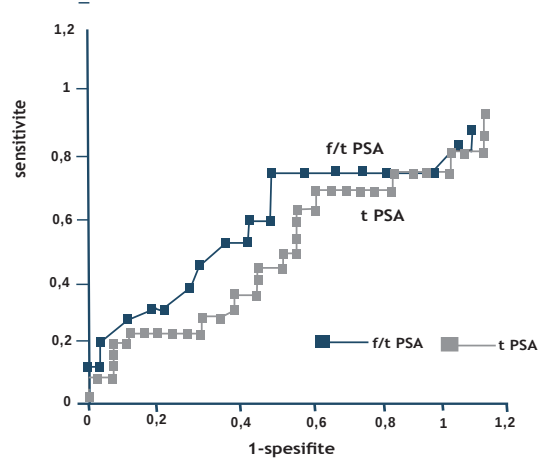
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 10.0) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Serbest PSA, total PSA ve serbest/total PSA oranı için ROC eğrileri analiz edilmiştir.



Şekil 1. Benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri olgularının serbest/total PSA oranlarının karşılaştırılması ($p < 0.05$)

BULGULAR

Yaş ortalamaları BPH grubunda 67.3 ± 7.4 ve PCa grubunda ise 69.5 ± 5.7 olup yaş dağılımlarına göre anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1). Serum s/t PSA oranı ortalama değeri, PCa'lı olgularda $0.19 (\pm 0.13)$ iken BPH grubunda $0.25 (\pm 0.10)$ bulunmuş ve bu iki değer arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 1). ROC analizinde eğri altındaki alan serbest/total PSA için 0.707 ($p = 0.013$) iken total PSA için 0.557 ($p = 0.493$) olarak bulunmuştur (Şekil 2). Serum s/t PSA oranı sınır değerinin 0.15 ile 0.20 arasında alınması ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; 0.15 için %45 ve %77, 0.16 için %55 ve %77, 0.17 için



Şekil 2. Serum total PSA ve serbest/total PSA oranı için çizilen ROC eğrileri.

Tablo 1. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanseri arasındaki ilişkiler

	BPH	Prostat kanseri	p-değeri
Hastaların sayısı (%)	51(61)	20(39)	
Yaş (yıl)	$67.32 (\pm 7.39)$	$69.5 (\pm 5.68)$	> 0.05
PSA (ng/mL)	$6.38 (\pm 1.87)$	$6.5 (\pm 2.22)$	> 0.05
S/T PSA oranı	$0.25 (\pm 0.10)$	$0.19 (\pm 0.13)$	< 0.05

Tablo 2. Serum s/t PSA oranı için değişik sınır değerlerinin alınması ile elde edilen duyarlılık, özgüllük, pozitif cut off değeri ve negatif cut off değerleri

Serum s/t PSA oranı sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif cut off değeri	Negatif cut off değeri
0.15	45	77	66	58
0.16	55	77	70	63
0.17	70	75	73	71
0.18	70	68	68	69
0.19	70	65	66	68
0.20	75	65	68	72

%70 ve %75, 0.18 için %70 ve %68, 0.19 için %70 ve %65, 0.20 için %75 ve %65 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

TARTIŞMA

Serum PSA düzeyinin ölçülmesi prostat kanserinin erken teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (11).

Bununla birlikte benign prostat hiperplazisi olan bazı hastalarda serum PSA düzeyi yüksek olabilmekte iken bazı prostat kanserli hastalarda serum PSA düzeyleri düşük olabilmektedir (12, 13).

Bu nedenle yüksek hassasiyet ve özgüllükte bir tarama metodu gerekmektedir. PSATZ dansitesi, PSA hızı, yaşa özel PSA ve PSA'nın moleküler formları tanıyı doğrulamakta yardımcı metotlardır (5-10).

Fakat bu parametreler çeşitli kısıtlamalara sahiptir. Örneğin PSA dansitesinin ölçülmesi her hastanın prostat hacmini bilmeden yapılamaz. Prostat hacmini ölçmek TRUS gerektirmektedir. Bu durum ise her hastada başarılı olamamakta ve ayrıca genel toplumda pratik bir tarama aracı olarak kullanılamamaktadır. Dahası son zamanlarda yapılan çeşitli araştırma bulguları PSA dansitesinin tek başına prostat kanser tanısını doğrulamak için yeterli olmadığını göstermektedir (14).

İlave olarak PSA hızının PSA düzeyindeki değişim oranlarının ölçülmesini sağlarken devam eden takipler gerekmektedir ve bu da günlük varyasyonlardan dolayı ilave problemleri ortaya çıkarmaktadır. Yaşa özel PSA, ırklar arasında farklılık göstermektedir. Bu parametre yüksek özgüllüğüne rağmen diğer parametrelere göre düşük duyarlılık göstermektedir (18). Bu bağlamda s/t PSA oranı tek başına PSA'ya göre pozitif prediktif değeri anlamlı derecede arttırmaktadır (15).

İlk kez 1991 yılında Stenman ve arkadaşlarıncı, dijital rektal muayenede 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 s/t PSA oranı kullanımının daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu öne sürülmüştür (16).

Birçok çalışmada s/t PSA oranının önemi belirtilmektedir ve bu oranın prostat kanserli hastalarda benign prostat hipertrofisi olan hastalara göre daha düşük olduğu yaygın bir şekilde kabul edilmiştir (17,18).

Jung ve arkadaşları, dijital rektal muayenede 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 grup-

ta BPH'li gruba göre, serum s/t PSA oranı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$) (19).

Bu çalışma da bu bulguları desteklemektedir ve BPH ve prostat kanserli hastalardan oluşan iki grup arasında sadece serum PSA ölçümünün anlamsız olduğu görülürken s/t PSA oranının ise belirgin bir şekilde farklı olduğu görülmektedir. Bu sonuca bakılarak s/t PSA oranı prostat kanserinin tanısında kritik bir parametre olarak değerlendirilmektedir.

s/t PSA oranı prostat kanseri ile BPH arasındaki farka yardımcı olurken henüz kesin belirlenmiş bir cut off değeri bulunmamaktadır. Catalona ve arkadaşları, s/t PSA oranı için 0.20 ile 0.25 değerleri arasında bir cut off değeri belirlemişlerdir (18,20).

Eğer cut off değeri yüksek olarak belirlenirse prostat kanseri tespit edebilme ihtimali artmakta fakat birçok hasta bu nedenle gereksiz biyopsilere maruz kalmaktadır. Tersine cut off değeri düşük tutulursa gereksiz prostat biyopsileri azaltılabilir, fakat bu gerçek prostat kanserli hastaların da gözden kaçırılmasına neden olabilir. Bu nedenle son zamanlardaki araştırmalar prostat biyopsisinin gerektiği uygun cut off değeri belirlemeye çalışmak üzerine yapılmaktadır. Yaşa özel PSA ve PSA dansitesinin ülkeden ülkeye değişiklik göstermesinden ötürü başka ülkelerin cut off değerlerini ülkemizde uygulamak uygun olmayacağından bu çalışmada Türk erkeklerinde s/t PSA oranı için standart cut off değeri belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmada PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan 51 hasta arasında prostat biyopsisi ile prostat kanseri teşhisi konan 20 hasta bulunmaktadır. S/t PSA oranı için cut off değerini belirlemek üzere ROC analizi yapılmış, eğri altındaki alan serbest/total PSA için 0.707 ($p=0.013$) iken total PSA için 0.557 ($p=0.493$) olarak bulunmuştur. Serum serbest/total PSA oranı sınır değerinin 0.15 ile 0.20 arasında alınması ile elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; 0.15 için %45 ve %77, 0.16 için %55 ve %77, 0.17 için %70 ve %75, 0.18 için %70 ve %68, 0.19 için %70 ve %65, 0.20 için %75 ve %65 olarak tespit edilmiştir.

Sonuçta, PCa tanısında serum serbest/total PSA oranının kullanımının, tek başına total PSA kullanımından daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu ve serbest/total PSA oranı için 0.17 cut-off değeri alındığında, PCa ve BPH arasında ayrımı kolaylaştırılabileceği ve gereksiz biyopsileri azaltılabileceği kanısına varılmıştır. Bu nedenle, her laboratuvar için optimum duyarlılık ve özgüllük elde edilen cut-off değerinin belirlenmesi ile gereksiz biyopsi girişiminin azaltılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Timothy R. Church. Prostate-Specific Antigen and Prostate Cancer Prognosis. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98:1509-10.
2. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23.
3. Yavuz T, Diler A, Gül G, Fatma ZK. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. İstanbul. Mert Matbaacılık Hizmetleri, 2000; 255-64.
4. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147:846-51.
5. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147:817-21.
6. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-6.
7. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chutte CG, Guess HA, Gorman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
8. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1994;43:601-6.
9. Catalona WJ, Smith DS, Wolfer RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-20.
10. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997;157:1315-21.
11. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991 May;145(5):907-23.
12. Dalva I, Akan H, Yildiz O, Telli C, Bingol N. The clinical value of the ratio of free prostate specific antigen to total prostate specific antigen. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(5):675-80.
13. Lilja H, Cockett AT, Abrahamsson PA. Prostate specific antigen predominantly forms a complex with alpha 1-antichymotrypsin in blood. Implications for procedures to measure prostate specific antigen in serum. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1 Suppl):230-4.
14. Cookson MS, Floyd MK, Ball TP Jr, Miller EK, Sarosdy MF. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:1070-3.
15. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babian R, et al. Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *J Urol* 1994;152:1737-40.
16. Stenman UH, Rannikko S, Alfthan, Tuhkanen O. A complex between prostate-specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51:222-6.
17. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha-1-antichymotrypsin before diagnosis of prostatic cancer. *Lancet* 1994;344:1594-8.
18. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
19. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D. and Loening SA. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum can not distinguish patients with prostate cancer from those chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998;159:1595-8.
20. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Kurokawa K, Suzuki K, Yamana H. Free/total PSA ratio is a powerful predictor of future prostate cancer morbidity in men with initial PSA levels of 4.1 to 10.0 ng/ml. *Urology* 2003;61:760-4.