

Serbest ve Total Prostat Spesifik Antijen Testlerinin Ölçüm Belirsizliği Değerlendirilmesi

Evaluation of measurement uncertainty for free and total Prostate Specific Antigen Tests

Nergiz Zorbozan*

Gökçe Filiz Atikeler**

İlker Akarken***

* Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

** Su Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

*** Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

Başvuru Tarihi: 01 Ağustos 2018

Kabul Tarihi: 17 Ağustos 2018

ÖZET

Amaç: Laboratuvar sonuçları, klinik karar verme sürecinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle testlerin analizi ve raporlanma kalitesi son derece önemlidir. Ölçüm belirsizliği test sonuçlarının kalitesinin kantitatif olarak ifade edilmesidir. Belirsizliklerin ve olası hata kaynaklarının belirlenmesi ile sonuçların kalitesinin iyileştirilmesi de sağlanmaktadır. Çalışmamızın amacı prostat kanseri tanısında yönlendirici rolü olan serbest ve total prostat spesifik antijen testlerinin Nordtest teknik raporu 537'ye göre belirsizliğini hesaplamak ve bu değerleri Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WLSH) ve The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA)'nın belirlediği % total izin verilen hata (%TEa) değerleriyle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Serbest ve total prostat spesifik antijen testleri cobas e 601 cihazında (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) elektrokemiluminesans yöntemiyle ölçülmektedir. Testlerin ölçüm belirsizliği Nordtest teknik raporu 537'e göre hesaplandı.

Bulgular: Total ve serbest prostat spesifik antijen testleri için sırasıyla iç kalite kontrol belirsizlik değeri %4.25 ve %3.00, dış kalite kontrol belirsizlik değerleri %5.62 ve %5.83, genişletilmiş belirsizlik değerleri ise %95 güven aralığında %14,1 ve %13,1 olarak bulundu. RCPA'nın serbest ve total prostat spesifik antijen için belirlediği %TEa değeri %15, WLSH'nın ise % 30 'dur.

Sonuç: Laboratuvarımızda serbest ve total prostat spesifik antijen testleri için hesaplanan ölçüm belirsizliği hedeflenen %TEa değerinin altındadır. Ölçüm belirsizliğinin hesaplanması tanı ve girişimde klinik karar sınırları değerlendirilen testler için daha da önemli hale gelmektedir. Laboratuvarlar testlerin ölçüm belirsizliğini hesaplamalı, ilgili klinisyenler elde edilen veriler hakkında bilgilendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: ölçüm belirsizliği; prostat spesifik antijen; total izin verilebilir hata

Yazışma adresi: Nergiz Zorbozan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7298-1897>

Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya

e-posta: nergiz_girgin@hotmail.com

ABSTRACT

Aim: Laboratory results have an important effect on the clinical decision-making process. For this reason, the analysis and reporting quality of the tests is extremely important. Measurement uncertainty is the quantitative expression of the quality of test results. It is also possible to improve the quality of the results by identifying uncertainties and possible sources of errors. The aim of our study is to calculate the uncertainty of total prostate specific antigen (tPSA) and free prostate specific antigen (fPSA) which play an important role in prostate cancer screening and diagnosis tests, according to the Nordest technical report 537 and comparing these values to the % total allowed error (% TEa) values of The Royal College of Pathologists of Australasia and the Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WLSH).

Materials and Methods: fPSA and tPSA tests are analyzed by electro-chemiluminescence method on a Cobas e601 analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The measurement uncertainty of the tests was calculated according to Nordest technical report 537.

Results: The internal quality control uncertainty values of tPSA and fPSA tests are 4.25% and 3.00%, external quality uncertainty values are 5,62 % and 5,83 % and extended uncertainty values are 14,1% and 13,1% (at 95% confidence interval), respectively. TEa value of RCPA for fPSA and tPSA is 15 % and TEa value of WLSH is %30.

Conclusion: The measurement uncertainty calculated for fPSA and tPSA tests in our laboratory is below the targeted %TEa value. Calculation of measurement uncertainty is even more important for tests that assess clinical decision limits in diagnosis and intervention. Clinical laboratories should calculate the measurement uncertainty of tests and the relevant clinicians should be informed about the obtained data.

Key Words: measurement uncertainty; prostate specific antigen; total allowable error

GİRİŞ

Ölçüm belirsizliği, ölçüm sonucu ile beraber raporlanan ve ölçüm değerine makul derecede atfedilebilecek değer dağılımını gösteren (ölçülebilen bir büyüklüğün değerini içine alan aralığı tanımlayan) istatistiksel bir parametredir. Ölçüm belirsizliği ile elde edilen sonucun kalitesi kantitatif olarak ifade edilmektedir (1). Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO)/ Uluslararası Elektroteknik Komisyonu (IEC) 15189 tıbbi laboratuvarlar kalite standardına göre laboratuvarlarda her ölçüm prosedürü için ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi, bu değer için performans gerekliliklerinin tanımlanması ve tahminlerin düzenli olarak gözden geçirilmesi gerekmektedir (2). Ölçüm belirsizliği kavramı uzun yıllardır bilinmesine rağmen geniş bir ölçüm yelpazesinde bunu değerlendiren ve ifade eden genel kuralları belirleyen "Ölçümlerdeki belirsizliğin ifade edilmesine yönelik kılavuz (GUM)" ISO tarafından ilk olarak 1993 yılında yayınlanmıştır. EURACHEM/ CITAC Guide CG 4 kılavuzunda kavramların kimyasal ölçümde nasıl uygulanabileceği yer almaktadır (1).

Prostat kanseri Avrupa'da erkeklerde en sık görülen kanserdir (3). Uluslararası Kanser

Ajansı tarafından yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre Türkiye'de en sık görülen ikinci kanser türüdür (4). Prostat Kanseri Avrupa Üroloji Derneği (EAU) - Avrupa Terapotik Radyoloji ve Onkoloji Derneği - Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği kılavuzuna göre artmış prostat kanseri riski olan, iyi bilgilendirilmiş, yaşam beklentisi en az 10-15 yıl olan 50 yaş üstü erkeklerde, prostat kanseri açısından pozitif aile hikayesi olan ya da Afrika kökenli Amerikalı 45 yaş üstü erkeklerde, 40'lı yaşlarda total prostat spesifik antijen (tPSA) değeri >1 ng/mL ve 60'lı yaşlarda tPSA değeri >2 ng/mL olan erkeklerde tPSA taraması önerilmektedir (3).

Prostat spesifik antijen (PSA) kansere değil organa özgü bir belirteçtir. Bu nedenle benign prostat hiperplazisinde, prostatitte ve diğer malign olmayan durumlarda artış göstermektedir. Serbest PSA (fPSA)/ tPSA oranı benign prostat hiperplazisini prostat kanserinden ayırt edebilmek için kullanılmaktadır. fPSA/ tPSA oranı <0,10 olan erkeklerin %56'sında biyopside prostat kanseri tespit edilirken, bu oran fPSA/tPSA oranı >0,25 olan erkeklerde %8 olarak bulunmuştur (5).

Çalışmamızın amacı prostat kanseri tanısında yönlendirici rolü olan tPSA ve fPSA testlerinin Nordtest teknik raporu 537 'e göre ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve hesaplanan bu değerleri The Royal college of The Royal College of Australasia (RCPA) ve Wisconsin State Laboratory of Hygiene (WLSH)'nin % total izin verilen hata (%TEa) değerleriyle karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılan tPSA ve fPSA parametreleri cobas e601 cihazında elektrokemiluminesans yöntem ile ölçülmektedir. Her iki testin ölçüm belirsizliği hesaplanırken Nordtest teknik raporu 537 kullanıldı (6). Laboratuvarımızın tPSA ve fPSA ölçümü için belirsizlik değeri; PreciControl Tumor Marker 1. ve 2. seviye iç kalite kontrol verileri ve üye olduğumuz External Quality Assurance Services (EQAS) kalite kontrol programından elde ettiğimiz dış kalite kontrol verileri kullanılarak Nordtest kılavuzunda belirtildiği gibi 6 aşamada hesaplandı.

1. aşama

Hesaplama yapılacak testler (tPSA ve fPSA) belirlendi.

2. aşama

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (uRW) hesabı için PreciControl Tumor Marker 1. ve 2. seviye internal kalite kontrol materyalinin bir aylık ölçüm sonucu verilerinden hesaplanarak elde edilen varyasyon katsayısı (CV) değerleri kullanıldı (Tablo 1).

CV %: (Standart deviasyon × 100) / Laboratuvar ortalaması (internal kalite kontrol)

uRW: $\sqrt{(CV1 \text{ (internal kalite kontrol seviye 1)}^2 + CV2 \text{ (internal kalite kontrol seviye 2)}^2)}/2$

3. aşama

Dış kalite kontrol verilerinden farklı bias değerlerinin ortalamasının karekökü (RMS bias) ve nominal değerlere ait belirsizlik

(uCref) değeri hesaplandı. EQAS programından elde ettiğimiz bir yıllık veriler RMS bias hesabında kullanıldı (Tablo 2).

RMS bias: $\sqrt{\sum \text{bias (Dış kalite kontrol)}^2 / \text{Dış kalite kontrol katılım sayısı}}$

uCref dış kalite kontrol sonuçlarındaki beklenen değerden hesaplanarak elde edilen belirsizlik bileşeni olarak değerlendirilir. uCref değerinin hesabında dış kalite kontrol verilerinden elde edilen bir yıllık ortalama CV değerleri (sR), aynı metot ve aynı cihazı kullanan ortalama laboratuvar sayısının (n) kareköküne bölündü.

ucref: sR / \sqrt{n}

4. aşama

Standart belirsizlik (ubias) hesaplaması yapıldı.

ubias : $\sqrt{\text{RMS bias}^2 + \text{uCref}^2}$

5. aşama

Standart kombine belirsizlik (u) hesabı yapıldı.

u = $\sqrt{\text{uRW}^2 + \text{ubias}^2}$

6. aşama

Standart kombine belirsizlik (u) k faktörü ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik değeri (U) hesaplandı. %95 güven aralığını temsil eden ve 1.96 olan k değeri, yaklaşık 2 olarak alındı.

U = k * u

tPSA ve fPSA parametreleri için total izin verilebilir hata oranları RCPA ve WLSH'e göre değerlendirildi (7).

BULGULAR

Laboratuvarımızda tPSA ve fPSA testleri için sırasıyla iç kalite kontrol belirsizlik değeri %4.25 ve %3.00 (Tablo 1), dış kalite kontrol belirsizlik değerleri %5,62 ve %5,83 (Tablo 2), genişletilmiş belirsizlik değerleri ise %95 güven aralığında %14,1 ve %13,1 olarak hesaplandı (Tablo 3). RCPA'nın tPSA ve fPSA için belirlediği %TEa değeri %15, WLSH'nin ise %30'dur. Her iki test için hesaplanan belirsizlik değerleri RCPA ve WLSH'nin belirlediği %TEa'dan düşük bulundu.

Tablo 1. İç kalite kontrol sonuçlarından elde edilen ortalama, CV ve uRw değerleri
Table 1. Mean, CV and uRw values obtained from the internal quality data.

	Seviye 1 Ortalama - CV	Seviye 2 Ortalama - CV	uRw
tPSA	3,89 - 3,12	36,68 - 5,13	4,25
fPSA	0,82 - 3,04	8,53 - 2,96	3,00

tPSA: total prostat spesifik antijen
 fPSA: serbest prostat spesifik antijen
 CV: Varyasyon Katsayısı
 uRw: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik

Tablo 2. Dış kalite kontrol sonuçlarından elde edilen RMS bias, CV, n ve uceref değerleri.
Table 2. RMS bias, CV, n and uceref values obtained from external quality data.

	RMS bias	CV%	n	uceref
tPSA	5,62	4,45	336	0,24
fPSA	5,83	3,73	217	0,25

tPSA: total prostat spesifik antijen
 fPSA: serbest prostat spesifik antijen
 RMS bias: $\sqrt{\sum \text{bias}^2} / \text{dış kalite kontrol katılım sayısı}$
 uceref: Dış kalite kontrol sonuçlarındaki beklenen değerden elde edilen belirsizlik bileşeni
 CV: Varyasyon Katsayısı
 n: Aynı metot ve aynı cihazı kullanan ortalama laboratuvar sayısı

Tablo 3. Standart, kombine ve genişletilmiş belirsizlik değerleri
Table 3. Standard, combined and expanded uncertainty values.

	Standart Belirsizlik	Kombine Belirsizlik	Genişletilmiş Belirsizlik
tPSA	5,63	7,05	14,1
fPSA	5,84	6,57	13,1

tPSA: total prostat spesifik antijen
 fPSA: serbest prostat spesifik antijen

TARTIŞMA

Laboratuvar hizmetleri, klinik karar verme üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Hasta yatışı, taburculuk ve medikal tedavi gibi konulardaki önemli kararların %60-70'i laboratuvar test sonuçlarına göre yapılmaktadır (8). Bu yüksek etki derecesi nedeni ile testlerin çalışma ve raporlanma kalitesi son derece önemlidir (9).

Ölçüm belirsizliği günlük pratikte genellikle hesaplanması akreditasyon gerekliliklerine uymak için zorunlu ancak pratik bir değer taşımayan kavram olarak görülmektedir. 2015 yılında dünyanın dört bir yanındaki 85 ülkeden katılan 550'den fazla laboratuvar Westgard QC, Inc tarafından organize edilen küresel ölçüm belirsizliği anketine katılmıştır (10). Bu ankete göre Birleşik Devletler

dışındaki ülkelerden katılan çoğu laboratuvar da (%64) ölçüm belirsizliğinin hesaplandığı ve değerlendirildiği görülmüştür. Fakat bu laboratuvarların çoğunluğunda hesaplanan ölçüm belirsizliği değerleri test sonuçlarına ve laboratuvar raporlarına dahil edilmemektedir (11). Ülkemizde ölçüm belirsizliği, hesaplanması ve test sonuçları ile birlikte raporlanması zorunlu olmayan bir kavram olup "Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) – Hastane" standartları içinde SBL09 kodu ile opsiyonel standart olarak yer almaktadır. Değerlendirme ölçütü olarak "Hesaplanan ölçüm belirsizliği analiz sonucunun kullanım amacına uygun olmaması durumunda ya metot değişimi ya da metotta gerekli iyileştirmeler uygulanarak istenilen belirsizlik düzeyi elde edilmeye çalışılmalıdır" ve "Testlerin ölçüm belirsizliği verileri gerektiğinde ulaşı-

labilir olmalıdır” maddeleri sorgulanmaktadır (12).

Ölçüm belirsizliği klinik laboratuvarlar tarafından sadece akreditasyon standartlarını yerine getirmek için hesaplanacak bir parametre olarak düşünülmemelidir (11). Test ölçümleri tekrarlandığında, kaçınılmaz olarak, aynı test sonuçları elde edilememektedir. Ölçüm sonuçlarının faydalı olabilmesi için bu tür varyasyonların (belirsizlik) nicelenmesi gerekmektedir. Değişimin nicelendirilmesi ile hem klinik laboratuvar hem de sonuçları değerlendiren hekim sonuçların kalitesini objektif bir şekilde tahmin edebilmekte ve önceki sonuçlar ile karşılaştırma yapabilmektedir. Belirsizliklerin büyüklüğünün ve olası hata kaynaklarının belirlenmesi ile sonuçların kalitesinin iyileştirilmesi de sağlanmaktadır (13).

PSA testi prostat kanseri tanısında en sık kullanılan belirteçtir (14). Normal olarak tanımlanabilecek serum total PSA değeri yoktur. EAU Kılavuzu, sınır vermeksizin yükselen ve kalıcı yüksek kalan PSA düzeyini biyopsi kararı için yeterli kabul etmektedir (3). Bu nedenle PSA testi için ölçüm belirsizliğinin hesaplanması daha da önem kazanmaktadır.

Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Biz çalışmamızda Nordtest 537 no’lu teknik raporda belirtildiği gibi iç ve dış kalite kontrol sonuçlarımızı kullanarak 6 aşamalı belirsizlik hesaplama yöntemini kullandık. Nordtest teknik raporunda belirtilen ölçüm belirsizliği hesabında, kalite kontrol ve validasyon çalışmalarına ait

veriler kullanılmaktadır ve amaç belirsizlik hesabının daha kolay, anlaşılabilir ve uygulanabilir olmasıdır (6).

Laboratuvarımızda tPSA ve fPSA testleri için genişletilmiş belirsizlik değerlerini %14,1 ve %13,1 olarak bulduk. tPSA ve fPSA için belirlenen %TEa değeri RCPA’da %15, WLSH’de ise %30’dur. Özellikle eşik veya tıbbi karar düzeyine yakın çıkan sonuçların, teste ait belirsizlik sonucuyla beraber raporlanması ve hesaplanan belirsizliğin %TEa değerinden düşük olması son derece önemlidir.

Ölçüm belirsizliği ölçüm sonucunu etkileyebilecek analitik faktörleri kapsamaktadır (16). Analitik süreçten kaynaklanan faktörlerle birlikte biyolojik varyasyonun da test sonuçlarına etkisi son derece önemlidir. Test sonuçları günlük, gün içi, mevsimsel veya yaşa bağlı değişkenlik gösterebilir. PSA, birey içi değişkenliği (CV_i) ve bireyler arası değişkenliği (CV_g) yüksek olan parametrelerden biridir (CV_i:%18,1 CV_g:%72,4) (17). Özellikle tekrarlayan sonuçlar değerlendirilirken belirsizliğin yanı sıra biyolojik varyasyonlar da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Her ölçüm hataya eğilimli olduğu için ölçüm sonuçları, belirsizliğinin nicel bir ifadesi eşliğinde tamamlanmaktadır. Klinik kararda tanı ya da girişim için test sonuçlarının ardışık takibinin yapıldığı ya da klinik karar sınırlarının kullanıldığı testlerde bu durum özellikle önem kazanmaktadır. Bu sebeple klinik laboratuvarlarda testlerin ölçüm belirsizliği değerleri hesaplanmalı sonuçlar klinisyenler ile paylaşılarak konu hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. S L R Ellison and A Williams (Eds). Eurachem/CITAC guide: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Third edition, (2012) ISBN 978-0-948926-30-3. Available from www.eurachem.org
2. ISO, Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence, ISO 15189, Geneva: ISO, 2012.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et. al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017;71(4):618-629.
4. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):359-86
5. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA. 1998;279(19):1542-7.
6. Magnusson B, Naykki T, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, NordTest Report TR 537. NORDTEST, Finland, 2004.

7. Datainnovations. Allowable Total Error Table. http://datainnovations.com/allowable-total-error-table?field_category_type_tid=All&title=PSA. Erişim Tarihi: Mart 2018.
8. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996;42:813-6.
9. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(6):750-9.
10. MU Survey. The Global Results. <https://www.westgard.com/mu-global-survey.htm>, (2015). Erişim Tarihi: Mart 2018.
11. Infusino, I., *Clinical Biochemistry* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.01.025>.
12. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları – Hastane, <http://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/3460,skshastanesetiv5r1pdf.pdf?0>. Erişim Tarihi: Mart 2018.
13. Lee JH, Choi JH, Youn JS, Cha YJ, Song W, Park AJ. Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(7):1025-32.
14. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V; Panel Members; European Society for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1141-62.
15. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; approved guideline. CLSI document EP29-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
16. National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC). Requirements for the estimation of measurement uncertainty. Department of Health and Ageing, Canberra, 2007
17. Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>