# Our Prostate Biopsy Results in The Patients with Prostate Specific Antigen Levels Below 4 ng/ml

# Prostat Spesifik Antijen 4 ng/ml'nin Altındaki Hastalarda Prostat Biyopsi Sonuçlarımız

Prostat Spesifik Antijen ve Prostat Kanseri / Prostate Specific Antigen and Prostate Cancer

Hüseyin Aydemir, Salih Budak, Şükrü Kumsar, Osman Köse, Hasan Salih Sağlam, Öztuğ Adsan
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

**Özet**

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde prostat spesifik antijen (PSA) 4 ng/ml ve altında değerlere sahip hastaların transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılmış olan prostat biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2010-Şubat 2013 tarihleri arasında prostat kanseri şüphesi nedeniyle prostat biyopsisi yapılan 524 hastadan PSA değerleri 4 ng/ml ve altında olan 43 olgu histopatolojik sonuçları ile retrospektif olarak değerlendirildi. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 64.63 ±7.42 olup ortalama PSA değeri 2.89 ±0.88 ng/ml idi. Hastaların 41 (%95.34) 'inde parmakla rektal muayenede (PRM) şüpheli bulgu vardı. Hastaların biyopsi sonucunda 13 (%30.23) hastada prostat adenokarsinom tespit edildi. Bu hastaların ortalama PSA değerleri 2.52 ±1.21 ng/ml olup ortalama gleason skorları ise 6.41 ±0.87 idi. Ortalama prostat volümleri 41.46 ±11.95 cm3 olarak tespit edildi. Tartışma: Çalışmamızda PSA 4 ng/ml'nin altında %30.3 oranında prostat kanseri saptanmıştır. PRM, prostat değerlendirilmesinde halen önemini korumaktadır. Sonuçlarımız PSA 4 ng/ml'nin altında anlamlı sayıda kanser tespit edildiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler**

Prostat Kanseri; Prostat Spesifik Antijen; Prostat Biyopsi

**Abstract**

Aim: The aim of this study is to evaluate the re¬sults of prostate biopsy of patients who had the prostate-specific antigen (PSA) levels below 4 ng/ml. Material and Method: The medical records of 524 pa¬tients who underwent transrectal prostate biopsy be¬tween January 2010 and February 2013 in our clinic, due to suspi¬cion of prostate cancer were evaluated and histopathologic results of 43 patients whose PSA levels under 4 ng/ml were retrospectively revieved. Results: The mean age of patients was 64.63 ±7:42 and the mean level of PSA was 2.89 ±0.88ng /ml. A digital rectal examination (DRE) had suspicious findings in 41(95.34%) patients. Prostate adenocarcinoma was determined in 13 of (30.23%) patients according to the biopsy result. The mean PSA value of these patients was 2.89 ±0.88 ng/ml and the mean gleason score of these patients was 6.41 ±0.87. The mean prostate volume of these patients was 41.46 ±11.95 cm3. Discussion: In our study, prostate cancer was identified in 30.3% of patients whose PSA levels were below 4 ng/ml. DRE, is still important for the evaluation of the prostate. According to our results, significant number of cancers can be detected in PSA below 4 ng/ml levels.

**Keywords**

Prostate Cancer; Prostate-Specific Antigen; Prostate Biopsy

DOI: 10.4328/JCAM.2046 Received: 05.09.2013 Accepted: 24.09.2013 Printed: 01.05.2015 J Clin Anal Med 2015;6(3): 343-346
Corresponding Author: Hüseyin Aydemir, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye.
GSM: +905052760650 E-Mail: husaydemir@yahoo.com

## Giriş

Prostat spesifik antijen (PSA), keşfinden günümüze kadar prostat kanserinin tanısında ve takibinde en yaygın kullanılan markerdır. Ancak kansere değil organa spesifik olması PSA ile ilgili önemli bir sorundur [ 1]. Bu sadece malignensi durumlarında değil benign hadiselerde de PSA' nın yükselmesi anlamına gelmektedir. PSA' nın üroloji pratiğinde kullanılması ile prostat kanserine erken evrelerde tanı konulması mümkün hale gelmiştir ayrıca yapılan tedavinin başarısını değerlendirebilme imkanı sağlanmıştır. Bu durum, ürologların karşına hangi PSA değerinin üzerinde prostat kanseri taraması yapılması gerektiği sorusu çıkarmaktadır. Bugün için Avrupa Üroloji Derneği (EAU) prostat kanseri kılavuzunda, normal PSA değeri için bir eşik değerinin henüz olmadığı fakat genç erkeklerde PSA<2-3 ng/ml normal olarak kabul edilebileceği Grade C tavsiye olarak belirtilmiştir [2]. Amerikan üroloji derneğinin kılavuzunda ise belirtilmiş bir PSA değeri bulunmamaktadır [3]. Bu kılavuzda 55 ile 69 yaş arası asemptomatik erkeklerde yarar zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak PSA taramaları yapılması tavsiye edilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde PSA 4 ng/ml ve altında değerlere sahip hastaların transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılmış olan prostat biyopsilerinin histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2010-Şubat 2013 tarihleri arasında prostat kanseri şüphesi nedeniyle prostat biyopsisi yapılan 524 hastadan PSA değerleri 4 ng/ml ve altında olan 43 olgu patoloji sonuçları ile retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların PSA değerleri 4 ng/ml altında olmasına rağmen parmakla rektal muayene (PRM) değerlendirilmelerinde nodül, sertlik veya kapsüler düzensizlik gibi anormalliklerin olması, sintigrafik değerlendirilmelerinde osteoblastik kemik metastazı olan ancak primer kaynağı tespit edilememiş ve/veya PSA 2,5-4 ng/ml'in altında genç hastalarda (40-55 yaş) prostat taramaları için biyopsi yapılmıştı. Geçirilmiş prostat cerrahisi ve biyopsi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm biyopsiler 6.5 Mhz transrektal prob ve 18 Gauge biyopsi iğnesi kullanılarak ultrason kılavuzluğunda yapılmıştı. Hastalara biyopsiden 1 gün önce siproflaksasin 500 mg günde iki kez olmak üzere başlanmış ve biyopsi sonrasında en az 3 gün devamı önerilmişti. Biyopsi öncesi rutin lavman uygulanması yapılmamış olup lokal anestezik olarak %5 lidokainli jel kullanılmıştı. Biyopsi alınmadan önce prostat volümü ölçülerek kayıt edilmişti. Tüm hastalardan 8-12 odaktan biyopsi alındı. Rektal muayenede pozitif bulgusu olan hastalarda, özellikle şüpheli alanlardan ilave biyopsi alındı. Alınan biyopsiler daha önceden numaralandırılmış formollü şişelere konularak patolojik incelemeye gönderildi. Olgular yaş, total PSA değerleri, prostat büyüklükleri ve histopatolojik sonuçları ile incelendi.

Gruplar arasındaki değerlendirme SPSS 15.0 programı aracılığı ile Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 64.63 ±7.42 olup ortalama PSA değeri 2.89 ±0.88 ng/ml idi. Hastaların 41 (%95.34)'inde PRM' de nodül, düzensizlik ve sertlik gibi bulgular vardı, iki hastadan osteoblastik kemik metastazı nedeniyle primer tümör taraması için biyopsi alınmıştı. Ortalama prostat volümü 44.81 ±13.14 cm3 idi. PSA dansiteleri 0.071 ±0,038 ng/ml/ cm3 ve Serbest/Total PSA oranları ise 0.350 ±0.210 ng/ml olarak tespit edildi. Biyopsi sonucu prostat adenokarsinom olarak gelen 13 (%30.2) hastanın yaş ortalaması 68.84 ±6.69 idi. Bu hastaların ortalama PSA değeri 2.52 ±1.21ng/ml olup ortalama Gleason Skoru (GS) değerleri ise 6.41 ±0.87 idi. Ortalama prostat volümleri 41.46 ±11.95 cm3 olarak tespit edilmişti. Bu hastaların PSA dansiteleri 0.068 ±0.033 ng/ml/ cm3 ve Serbest/Total PSA oranları ise 0.280 ±0.160 ng/ml idi. Kanser saptanan hastaların dördünde (%9.30) eş zamanlı kronik prostatit rapor edilmişti. Biyopsi sonucu benign olarak rapor edilen 30 (%69.77) hastanın yaş ortalaması 62.87 ±7.05 idi. Bu hastaların ortalama PSA değeri 2.99 ±0.85 ng/ml olarak saptandı. Bu hastaların PSA dansiteleri 0.072 ±0.007 ng/ml/ cm3 ve Serbest/Total PSA oranları ise 0.370 ±0.330 ng/ml idi. Bu grupta yedi (%16.27) hastada benign prostat hiperplazisine ( BPH) ilaveten prostatit raporlanmıştı. Biyopsi sonucuna göre karsinom tespit edilen hastalar ile BPH tespit edilen hastaların istatiksel değerlendirilmelerinde Serbest/Total PSA oranları arasında anlamlı fark saptanırken (p=0.02) diğer parametreler arasında fark saptanmamıştır. Hastaların bulguları Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların bulguları ve prostat biyopsi sonuçlarına göre özellikleri

| | Tüm Hastalar (n:43) | PCa(n:13) %30.23 | BPH (n:30) %69.77 | p |
|---|---|---|---|---|
| Ortalama Yaş (yıl) | 64.63 ±7.42 | 68.84 ±6.69 | 62.87 ±7.05 | >0.05 |
| PSA (ng/ml) | 2.89 ±0.88 | 2.52 ±1.21 | 2.99 ±0.85 | >0.05 |
| Prostat Volümü (cm3) | 44.81 ±13.14 | 41.46 ±11.95 | 46.22 ±13.55 | >0.05 |
| PSA Dansitesi (ng/ml/ cm3) | 0.071 ±0,038 | 0.068 ±0.032 | 0.078 ±0.039 | >0.05 |
| Serbest/Total PSA (ng/ml) | 0.350 ±0.210 | 0.280 ±0.063 | 0.350 ±0.083 | <0.05 |
| PRM bulgusu | 41 (%95.34) | 12 (%92.30) | 29 (%96.66) | >0.05 |
| Gleason Skoru | - | 6.41 ±0.87 | - | - |
| Kronik Prostatit | 11 (%25.58) | 4 (%9.30) | 7 (%16.27) | >0.05 |

BPH: Benign prostat hiperplazisi
PCa: Prostat kanseri
PSA: Prostat spesifik antijen
PRM: Parmakla rektal muayene

## Tartışma

Transrektal ultrason kılavuzluğunda prostat biyopsisi PRM'de kanser şüphesi olması ve/veya serum PSA değerlerinin yüksek olması durumunda yapılmaktadır. PRM'nin subjektif bir değerlendirme olması ve tek başına kullanıldığında %45'lere varan oranlarda kanserin atlanmasına ilaveten PSA için normal diyebileceğimiz bir değerin olmaması prostat biyopsisi endikasyonunu karmaşık hale getirmektedir(4). Gereksiz biyopsi oranlarını azaltmak için PSA'nın etkinliğini artıracak PSA velositesi, PSA dansitesi, serbest PSA değeri gibi çeşitli parametreler üzerinde çalışmalar yapılmıştır [5]. Ancak, halen PSA etkinliğini istenilen düzeyde artıran veya klinik kullanımda kansere spesifik bir marker tanımlanamamıştır.

Tarihsel süreç içinde doksanlı yılların başında parmak ile rektal muayene normal (PRM) olsa dahi 4 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinde prostat biyopsisi yapılması gerektiği düşüncesi ağırlık kazanmıştır [6-8]. Ancak 2000'li yıllardan sonra PSA üst sı-

nırı için 4 ng/ml değerinin geçerli olmadığı kanaati oluşmaya başlamıştır. PSA 4 ng/ml altında ki değerlerinde anlamlı sayıda, klinik önemli ve tedavi edilmesi gereken prostat kanseri tespit edildiği literatürde bildirilmektedir. Prostat Cancer Prevention Trial (PCPT) çalışmasında PSA 4 ng/ml' nin altında 2950 hastanın 490 (%15.2)'nında prostat kanseri tespit edildiği bildirilmektedir. Bu hastaların 32 (%6.6)'sinde PSA değerinin 0.5 ng/ml'nin altında olması ve bunlardan 4'ünde yüksek gradeli tümör tespit edilmesi oldukça dikkat çekicidir [9]. Gilbert ve ark'ları [10] 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında PSA değeri 2.5-4.0 ng/ml olan grupta kanser saptanma oranını %27.48, PSA< 2 ng/ml de ise %18.67 olarak tespit edilmiştir. Bu iki çalışma göstermiştir ki prostat kanseri olmadığını söyleyebileceğimiz bir PSA değeri yoktur. Çalışmamızda değerlendirilen 43 hastanın 13'ünde (%30.2) prostat adenokarsinomu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda, PSA 4 ng/ml'nin altında PCa %30.2 bu oran literatürde yer alan oranlara göre nispeten yüksek bir orandır. Bu yüksekliğin çoğunluğunun PRM'de pozitif bulguların olduğu hasta grubuna biyopsi yapılmasının sonucu olduğunu düşünüyoruz. Prostat kanseri yoktur diyebileceğimiz bir PSA değerinin olmaması, marker olarak PSA' nın güvenilmez olduğunu gösterdiği gibi, çalışmamız sonucunda PRM'nin prostat değerlendirmesinde halen çok önemli olduğu görülmektedir. PRM'nin yanlış pozitiflik oranını azaltmak için kombine kullanılabilecek PSA' dan daha güvenilir markerlara ihtiyaç vardır.

Düşük PSA eşik değeri ile ilgili en önemli çekince hastalara fazladan yapılan tanı ve tedavidir. Haklı olabilecek bu çekince bir başka soruyu akla getirmektedir; PSA değerinin yükselmesinin beklenmesi, yüksek dereceli, agresif tümörlerin yakalanabileceği erken dönemde beklenilmesi anlamına gelmektedir ki bu küratif tedaviyi nasıl etkilemektedir? Stamey ve ark.[11] PSA'nın prostat hacmi ile dolayısıyla benign prostat hiperplazisi ile ilişkili olduğunu öne sürerek PSA nedeniyle gereksiz prostat kanseri tanısı ve tedavisi yapıldığını ifade etmişlerdir. Jang ve ark.[12] çalışmalarında PSA eşik değerinin düşürülmesi ile klinik önemsiz kanser oranlarında anlamlı bir artış saptanmazken, bu değerlerde yakalanan T1c kanserlerde patolojik özellikler daha iyi ve uzun dönem takiplerde progresyonsuz sağkalım oranları daha yüksek olarak bulunmuştur . Radikal prostatektomi uygulanan ve PSA değerleri 2.5-4.0 ng/ml arasında olan grupla, PSA değerleri 4.0 ng/ml üstü olan grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada. PSA değerleri düşük olan grupta organa sınırlı hastalık oranı fazla, bu hastaların patolojik evreleri daha düşük ve postoperatif PSA progresyon hızları diğer gruba (PSA>4.0) oranla daha düşük olarak bulunmuştur [13].

Esasında PSA eşik değerinin düşürülmesi ile daha çok insana tanı konulacağı, erken tanı ve tedavinin daha başarılı olacağı tüm hastalıklarda olduğu gibi prostat kanseri içinde aşikardır ve oldukçada önemlidir. Ancak klinik önemsiz kanserlerin dışlanıp definitif tedaviden fayda görebilecek hastaların erken dönemde yakalanmasıda bir o kadar önemlidir. Literatürde PSA değerinin 0.5 ng/ml'nin altında dahi yüksek gradeli tümör tespit edilmesi yine Yossepowitch ve ark.[14] çalışmalarında radikal prostatektomi yapılan 4708 hastada yüksek riskli olarak saptanan tümörlerin yaklaşık %33'ünün organ sınırlı ve %50'sinin adjuvan tedavi almaksızın 10 yıl sonra bile progresyon göstermediği ortaya konması, yüksek risk tanımlamalarının yeterince güvenilir olmadığının ve PSA' nın çokta güvenilir bir marker olmadığını ifade etmektedir. Konuya farklı bir bakış acısı katan önemli bir çalışma ise "The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial" (PIVOT) çalışmasıdır. Bu çalışmada 731 randomize olgu ortalama 10 yıl takip edilerek düşük ve orta riskli prostat kanserli hastalarda cerrahinin izleme göre sağ kalım avantajı sağlamadığı yüksek riskli hastalarda mortaliteyi azalttığı ifade edilmektedir[15]. Görülmektedir ki prostat kanserinin gerek tanı gerekse tedavi aşamalarında birçok tartışma alanı mevcuttur. Bu konularda daha geniş serili ve uzun takip süreli çalışmaların sunulması, yeni markerların geliştirilmesi ile prostat kanseri tanı ve tedavi yaklaşımları farklı boyutlar kazanacaktır.

PSA etkinliğini artırmaya yönelik PSA dansitesi, PSA hızı ve serbest/kompleks PSA gibi parametreler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında serbest PSA (sPSA), prostat kanseri tanısında önemli belirleyicilerden biridir. Jung ve arkadaşları total PSA ve PRM bulgularına bakılmaksızın prostat kanserli olgularda serum serbest/total PSA oranın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır [16]. Bu oran malignite ayırımına yardımcı olurken henüz kesin belirlenmiş bir cut off değeri bulunmamaktadır. Literatürde bununla ilgili 0.18 ile 0.25 arasında çeşitli değerler bildirilmiştir[17,18]. Bizim çalışmamızda patoloji sonucu malign gelenlerde serbest/total PSA oranı daha düşüktür (p=0.02).

PSA'nın duyarlılığını artırmaya yönelik yöntemlerden biride PSA dansitesidir (PSAD). PSAD, PSA seviyesinin prostat hacmi ile olan korelasyonunu ifade eder. Literatürde prostat kanseri taramasında kullanılması üzerine farklı sonuç bildiren çalışmalar vardır[17-19]. Prostat epitel/stroma oranının değişken olması, prostat hacminin ölçümünün deneyim gerektirmesi PSAD'nin kullanılmasında sıkıntı oluşturmaktadır. Çalışmamızda PSAD değerleri her iki grupta benzer oranlardadır.

Son yıllarda serbest PSA izoformlarının kullanılmasının prostat kanseri saptama spesifitesinde iyileşme sağladığı ve gereksiz biyopsileri azalttığı bildirilmektedir. Özellikle PSA düzeyi ≤10.0 ng/mL olan erkeklerde proPSA'nın spesifik izoformlarından biri olan [-2] proPSA (p2PSA), prostat kanseri tanısında anlamlı olarak total PSA ve serbest PSA' dan üstün olduğu gösterilmiştir [20,21].

PSA dışında prostat kanseri tanı ve takibinde kullanılabilecek markerlardan günümüzde en çok araştırılan ve kabul gören belirteçlerin başında PCA-3 gelmektedir. Gelecek yıllar içerisinde PCA-3 diğer belirteçlerle beraber kullanılarak tedavi gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde önemli bir rol oynamaya aday olmakla birlikte PCA3'ün PSA'nın yerine kullanılabileceği konusunda veriler henüz yeterli değildir [22].

### *Sonuç*

PSA günümüzde halen prostat kanseri için kullanılan en önemli markerdır. PSA 4ng/ml altında anlamlı sayıda prostat kanseri saptanmaktadır ki bu PSA eşik değerinin sorgulanmasının haklılığını göstermektedir. Prostat kanseri yok diyebileceğimiz bir PSA değeri olmaması acil olarak yeni bir marker ihtiyacını gerektirmektedir. PRM prostatın değerlendirilmesinde vazgeçilmemesi gereken halen önemini koruyan bir fizik muayene yöntemidir. Bu yeni marker klinik kullanıma girinceye kadar akıllı PSA yönetimi; PRM, yaş göre PSA, PSA değişim hızı, PSA dansitesi ve Serbest/Total PSA oranı gibi çeşitli parametrelerin birlikte kulla-

nılmasıyla biyopsi kararı hastaya özgün olarak verilebilir.

### *Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı*

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Kaynaklar**

1. Polascik TJ, Oesterling JE,Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery what we have learned and where we are going. J Urol 1999;162:293-306.
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J,M. Bolla,S. Joniau, T.H. van der Kwast, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAUPG 2013;41-59.
3. Ballentine CH, Peter CA, Michael JB, Ruth E, Stephen JF, Kirsten LG, et al. Early detection of prostate cancer. American Urological Association (AUA) Guideline. J Urol 2013;190(2):419-26.
4. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow up. BMJ 2011;342:1539.
5. Catalona WJ, Loeb A. The PSA era is not over for prostate cancer. Eur Urol 2005;48:541-5.
6. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991;324:1156-61.
7. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990;143:1146-52.
8. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol 1994;152:2037-42.
9. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ. Prevalence of prostate cancer among menwith a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350(2):2239–46.
10. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. Urology 2005;65:54953.
11. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, DownsJ. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? J Urol 2004;172:1297-01.
12. Jang TL, Han M, Roehl KA, Hawkins SA, Catalona WJ. More favorable tumor features and progression free survival rates in a longitudinal prostate cancer screening study: PSA era and threshold-specific effects. Urology 2006;67:343-8.
13. Zhu H, Roehl KA, Antenor AV, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/ml associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. Urology 2005;66:547-51.
14. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol 2007;178(2):493-9.
15. Wilt TJ. The prostate cancer ıntervention versus observation trial: VA/NCI/ AHRQ cooperative studies program: design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy with watchful waitingfor men with clinically localized prostate cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2012;2012(45):184-90.
16. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D. and Loening SA. Ratio of freetototal prostate specific antigenin serum can not distinguish patients with prostate cancer from those chronic inflammation of the prostate. J Urol 1998;159:1595-8.
17. 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;279:1542-7.
18. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigentest. Urology 2006;67:762-8.
19. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. Cancer 2005;104(5):993-1003.
20. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, Kagan J, Mizrahi IA, Broyles DL, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1193-200.
21. Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, et al. Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. J Urol 2010;183:1355-9.
22. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative Effectiveness Review: Prostate Cancer Antigen 3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer. J Urol 2013;190(2):389-9.