An Evaluation of Biopsy Results Adenocancer in Patient with Serum Prostate-Spesific Antigen Less 4 ng/ml

Prostat Spesifik Antijeni 4'ün Altında olan Hastalarda Biyopsisi Prostat Adenokanseri Hastalarının Değerlendirilmesi

PSA'sı 4'ün Altında olan Prostat Kanseri Değerlendirmesi / An Evaluation of Prostat Cancer who PSA Less than 4

Ali Haydar Yılmaz[1], Tevfik Ziypak[1], Şenol Adanur[1], Şaban Oğuz Demirdöğen[1], İsa Özbey[1], Azam Demirel[1], Ercüment Keskin[2], Hüseyin Koçakgöl[1]
[1]Üroloji Anabilimdalı, Atatürk Üniversitesi, [2]Department of Urology, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erzurum, Türkiye

Çalışma Bildiri Halinde 6. Avrasya Üroonkolji Derneği kış kongresinde 2015 Ocak'ta Bakü'de sunulmuştur.

Özet

Amaç: Biz bu çalışmada parmakla rektal muayenede prostat kanser şüphesi olan ve prostat spesifik antijen (PSA) değerleri 4 ng/ml altında olan erkeklerdeki saptanmış prostat kanserlerini değerlendirmeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2004-Mayıs 2013 tarihleri arasında biyopsi patolojisi prostat kanseri olan 846 hastanın biyopsilerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Total PSA değeri 4 ng/ml'nin altında olan 17 hasta tespit edildi. Bu 17 hastanın verileri incelendi. Bu hastalardan birinin patolojisi transizyonel hücreli kanserdi. Çalışmaya dahil edilmedi. Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 69.7 yıl (49-84) ve ortalama total PSA değerleri ise 2.3 ng/ml (0.7-3.9) idi. Ortalama prostat hacmi 38 cm3 (14-130) idi.Parmakla rektal muayene de (PRİ) de 6 olguda nodül saptandı. Dokuz olguda asimetri ve düzensizlik 7 olguda TRUS (Transrektal ultrasonografi)'da hipoekoik alan saptanırken 6 olguda kapsüler düzensizlik tespit edildi. Tartışma: Mutlak kanser tanısı koyduracak PSA alt sınırı tanımlanamadığı için herhangi bir eşik değeri de bulunmamaktadır. PSA değeri 4ng/ml'nin altında olan hastalarda yapılan prostat biyopsilerinde klinik açıdan önemli, organa sınırlı, önemli oranda prostat kanseri tespit edilmektedir.

Anahtar Kelimeler

Prostat Kanseri; Prostat Spesifik Antijen; Hipoekoik

Abstract

Aim: In this study we aimed to assess patients with prostate cancer which suspected prostate cancer with digital rectal examination and PSA levels less than 4 ng/ml. Material and Method: 846 patients were recruited from who diagnosed with prostate cancer in our clinic between January 2004 and May 2013. Their biopsy results, PSA levels, digital rectal examination findings, prostate volume and trans-rectal ultrasound images were evaluated retrospectively. 17 patients had PSA levels less than 4 ng/ml. One patient biopsy was transitional cell carcinoma, so that he was out of the study. Results: The mean age was 69.7 for these patients. The mean PSA levels was 2.3 ng/ml and mean prostat volume was 38 cm3. Nodules were detected in six patients, asymmetry was detected in nine patients and capsular irregularity was detected in six patients with digital rectal examination. Seven patients had hypoechoic lesion in trans-rectal ultrasound images. Discussion: As there is no definitive diagnostic PSA levels for prostate cancer, there is no cut off value of PSA. Several patients who have PSA levels less than 4 ng/ml may have clinically significant, organ confined prostat cancers in prostate biopsy.

Keywords

Prostate Cancer; Prostate Spesific Antigen; Hypoechoic

DOI: 10.4328/JCAM.3514 Received: 15.04.2015 Accepted: 11.05.2015 Printed: 01.08.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 448-51
Corresponding Author: Ali Haydar Yılmaz, Department of Urology, Ataturk University, Faculty of Medicine, Erzurum, Turkey.
GSM: +905326854943 F.: +90 4422361301 E-Mail: alicerrahcom@yahoo.com

Giriş

Prostat kanseri (PCa) ileri yaş erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yine hastalığa bağlı ölümlerde de bu popülasyonda ön sıralarda yer alır. Avrupa'da en sık görülen solid tümördür [1]. Prostat kanserinden kuşkulanılması PRİ (parmakla rektal inceleme)'de anormallik saptanması ve PSA (prostat spesifik antijen) seviyeleri ile olur. Kesin tanı prostat biyopsileri veya operasyon spesmenlerinin adenokanser histopatolojisinin verifiye edilmesi ile konulur. Organize tarama programı kullanılmadığında sadece %55 tümör olgusu tanı anında, lokalize evrede bulunacaktır [2]. Benzer serilerde klinik olarak lokalize olan olguların %30-45'inde, patolojik evrelemede ekstrakapsüler uzanım gösterdiği saptanacaktır [3].

Prostat spesifik antijen insan kallikrein grubundan bir serin proteazdır. İlk olarak 1979 yılında insan serumunda gösterildi [4] ve prostat kanseri hastalarının serumda yükseldiğinin belirlenmesinin ardından çok fazla çalışmaya konu olmuştur. Tanı, tedavi sonrası izlem ve hastalığın evrelemesinde kullanılmasına rağmen hastalığa değil organa özgü olması en önemli kısıtlılığıdır. PSA hiç şüphesiz prostat kanseri tanısında en önemli serum markeri olarak klinik yararlılığını kanıtlamıştır. PSA seviyesi şüpheli PCa durumlarında bağımsız bir değişken olarak PRİ ve TRUS'dan daha iyi bir öngörücüdür. Fakat yine de PSA'nın sensitivite ve spesifitesi, onu prostat kanserinde kusursuz bir marker yapacak kadar yüksek değildir [5]. Bizde bu çalışmamızda PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan malign TRUCUT patolojili hastaların klinik ve patoloji verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2004-Mayıs 2013 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Üroloji kliniğimizde 14 kadran transrektal prostat biyopsisi malign gelen 846 hastanın biyopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait veriler dosyalarından elde edildi. Hastaların hiçbiri 5 alfa redüktaz inhibitörü kullanmıyordu ve hiçbiri TUR prostat operasyonu geçirmemişti. Hastalar biyopsi alınmadan önce onamları alınmış ve işlem hakkında ve oluşabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmişti. Prostat biyopsisi alınan hastalar, alt üriner sistem semptomları ile kliniğimize başvuran, PSA yüksekliği olan ya da PRİ'de özellik saptanan hastalardan oluşuyordu. PSA cut-off değeri olarak 4 ng/mL alındı. Biyopsi patolojisi malign gelen 846 hastada biyopsi endikasyonu PSA yüksekliği ya da PSA yüksekliği ile birlikte olan PRİ'de nodül, asimetri, düzensizlik, veya TRUS'da hipoekoik alan varlığı, kapsüler düzensizlik gibi anormal bulgular tespit edilmesi iken, PSA'sı 4 ng/mL altında olan 17 hastada ise PRİ'de özellik saptanması idi. Bu hastalardan birinin patolojisi transizyonel hücreli karsinom geldi. Çalışma dışında tutuldu. PSA yüksekliği olmaksızın PRİ'de özellik olması nedeniyle biyopsi alınan ve patolojisi malign gelen 16 olgu bu çaılşmanın hasta grubunu oluşturmaktadır. Serum PSA ölçümleri sabah saatlerinde aç karnına, cinsel ilişkiden en az 72 saat sonra ve PRİ'den önce alınan kandaki serumdan çalışıldı. Tüm biyopsiler General Electric LOGIQ P5 marka USG cihazının 6,5 MHz endoprobe'u kullanılarak sol lateral dekubitus pozisyonunda tam otomatik biyopsi iğnesi ile ürolog tarafından yapıldı. Biyopsi işleminden önce hastalara periprostatik sinir bloğu uygulandı. Prostat boyutları elipsoid formül kullanılarak hesaplandı. Biyopsi işleminden 30 dakika önce cerrahi proflaksi için 2 gram sefazolin ve işlem sonrası 5 gün 500 mg ciprofloksasin ve 500 mg metronidazol kullandırıldı. Elde edilen veriler; hastaların yaşı, total PSA değerleri, TRUS ile ölçülen prostat hacimleri ve tümör saptanma oranları açısından incelendi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 69,7 yıl (49-84) ve ortalama total PSA değerleri ise 2,3 ng/mL (0,7-3,9) idi. Ortalama prostat hacmi 38 (14-130) cm3 idi. PRİ de 6 olguda nodül saptandı. Dokuz olguda asimetri ve düzensizlik 7 olguda TRUS'da hipoekik alan saptanırken 6 olguda kapsüler düzensizlik tespit edildi. Bir olguda da perinöral invazyon tespit edildi. Biyopsi sonucu prostat kanseri olan hastaların ortalama Gleason skoru 6,3 (5-6), tümör pozitif kor sayısı ise 5 (%35) idi. TRUS biyopsi sonrası majör bir komplikasyon görülmedi. Hastalarda hospitalizasyon gerektirecek belirgin bir komplikasyon görülmezken hematüri ve anal kanama en çok görülen komplikasyonlardı. Bu komplikasyonların da hastaların kontrollerinde gerilemiş olduğu izlendi. (Tablo 1).

Tartışma

Prostat spesifik antijen hiç şüphesiz prostat kanseri tanısında en önemli serum markeri olarak klinik yararlılığını kanıtlamıştır. Ancak, halen PSA etkinliğini istenilen düzeyde artıran veya klinik kullanımda kansere spesifik bir marker tanımlanamamıştır [6]. PSA seviyesi şüpheli PCa durumlarında bağımsız bir değişken olarak PRİ ve TRUS'dan daha iyi bir öngörücüdür. Mutlak kanser tanısı koyduracak PSA alt sınırı tanımlanamadığı için herhangi bir eşik değeri de bulunmamaktadır. PSA değeri 4 ng/mL'nin altında olan hastalarda yapılan prostat biyopsilerinde klinik açıdan önemli, organa sınırlı, azımsanmayacak oranda prostat kanseri tespit edilmektedir. Yaşları 50-66 arasında olan erkeklerde, PSA 3-4 ng/mL arasında iken PCa tanısı %13,2 oranında konulur ve bunların büyük çoğunluğu klinik olarak anlamlı tümörlerdir. Daha yüksek kanser yakalama oranları nedeniyle daha düşük eşik değerleri bazı yazarlar tarafından önerilmektedir. Amerikan koruma çalışmaları düşük PSA seviyelerinde de erkeklerde PCa bulunma riski olduğunu göstermiştir [7]. EAU (Europan Association of Urology) guideline göre Gleason ≥ 7 prostat kanseri vakaları çok düşük PSA değerlerinde de görülmektedir ve klinik olarak önemli fakat nonpalpabıl prostat kanserini saptayacak eşik azaltabilir [8]. Bazı yazarlar PSA'nın tanısal bir limiti olduğunu önermemekte ancak prostat kanseri tanısı almış olan hastaların takibinde PSA'nın kullanılması gerektiğini söylemektedirler [9].

Yüksek PSA seviyeleri farklılıklar göstermektedir. National comprehensive cancer network (NCCN)'un klinisyenlere önerisine göre ilk biyopside PSA seviyesi 2,6 ng/mL'nin üzerinde olanların dikkate alınması gerektiği, AUA (American Urological Association) guidelininda ilk biyopside önerilen PSA değeri, 4 ng/mL ile 2,5 ng/mL arası ve bunla birlikte aile hikayesi, anormal parmakla rektal muayene bulguları ya da PSA oranının %10'un altında olması olarak kabul edilmektedir [10]. AUA, PSA biyopsi eşik değeri önermiyor. Çünkü bazı riskler her PSA değerinde mevcuttur ve bununla birlikte PSA artışı ile riskler paralel olarak artmaktadır.

Kesin eşik değerinin tespiti için, klinik olarak önemli kanserler önemsiz olanlardan, radikal prostatektomiden elde edilen prostat materyalinin histolojik incelenmesi ile ayırt edilmelidir. Eu-

Tablo 1. Hastaların gleason, PSA, muayene bulguları ve klinik özellikleri

	Yaş	Tümör pozitif kor sayısı	Gleason skoru	TRUSG	Tuşede nodül varlığı	Biyopsi Patolojisi	PSA	Tuşede asimetri ve düzensizlik	Ultrasonda Hipoekoik alan	Kapsüler düzensizlik	Perinöral invazyon
1	81	11	5+4=9	87	var	adenokarsinom	2,7	var	var	var	yok
2	61	3	3+3=6	52	yok	adenokarsinom	3,8	yok	var	var	yok
3	66	10	3+3=6	48	yok	adenokarsinom	1,4	var	yok	yok	yok
4	75	12	3+4=7	23	var	adenokarsinom	2,7	yok	var	var	yok
5	63	12	4+4=8	30	var	adenokarsinom	1,5	var	var	var	yok
6	66	3	3+3=6	29	yok	adenokarsinom	3,6	yok	yok	yok	yok
7	84	4	4+3=7	15	yok	adenokarsinom	2,7	var	var	var	var
8	64	1	3	35	yok	adenokarsinom	3,9	var	yok	yok	yok
9	64	4	3+3=6	45	yok	adenokarsinom	3,5	var	yok	yok	yok
10	76	4	3+3=6	42	var	adenokarsinom	1,2	yok	yok	yok	yok
11	71	1	3+3=6	15	yok	adenokarsinom	2,5	yok	yok	yok	yok
12	59	2	3+3=6	51	yok	adenokarsinom	3,4	yok	yok	yok	yok
13	71	5	3+3=6	21	var	adenokarsinom	2,5	var	var	yok	yok
14	49	5	3+3=6	14	var	adenokarsinom	0,7	yok	var	var	yok
15	75	5	3+2=5	22	yok	adenokarsinom	1,7	var	yok	yok	yok
16	78	5	3+2=5	19	yok	adenokarsinom	0,8	var	yok	yok	yok

TRUSG: Transrektal ultrasound
PSA: Prostat spesifik antijen
Tümör pozitif kor sayısı kaç korda tümör saptandığını göstermektedir

ropean Association of Urology (EAU)'ya göre PSA'sı 0,5 ng/ mL'nin altında olan hastaları PCa riski %6,6, PSA'sı 3,1-4 ng/ mL arasında olan hastalarda PCa riski %26,9 olarak tespit edilmiş iken bu hastalardaki Gleason ≥ 7 PCa riskleri sırası ile %0,8, %6,7 olarak belirtilmiştir [8]. Bununla beraber Catalona ve ark [11,12] yaptığı geniş ölçekli çalışmalarda erkeklerin %85-92'sinin 4 ng/mL ve altında PSA düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir. Gilbert ve ark.[13] 36.316 prostat biyopsisinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında PSA değeri 2,5– 4,0 ng/ mL olan grupta kanser saptanma oranını %27,48, PSA değeri 4,0–10,0 ng/ mL olan grupta ise %30,08 olarak bulmuşlar ve her iki grup arasında kanser saptanma oranı açısından istatiksel olarak bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde prostat kanseri saptama oranı açısından PSA< 2 ng/mL olan grupla, PSA 2,0-2,5 ng/ mL olan grup arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Öte yandan Ito ve ark. [14] yaptığı çalışmada yaşa özgü PSA sınır değerini yukarıya çekmenin birçok prostat kanserini atlamamıza neden olacağı kanısına varmışlar ve yaşa özgü PSA değerlerini 3, 3,5, 4 ve 7 ng/mL olarak aldıklarında hastaların yaşları ise 60'dan 64'e kadar, 65'den 69'a kadar 70'den 74'e kadar 75'den 79'a kadar ve 80 üstü olarak gruplandırıldığında, spesifiklik, özgüllük ve etkililik sırası ile 92,4%, 91,2%, ve 84,3%' e kadar yükselmiş olarak saptamışlardır.

Literatürdeki bilgiler 4 ng/mL PSA değerinin üstünde ve altında tümör karakterinin benzer olduğunu göstermektedir [15]. PSA'nın eşik değeri 4 ng/mL'nin altında kabul edildiğinde daha fazla prostat kanseri tanısının konulmasını sağlar. Ancak bu durumda klinik önemsiz prostat kanserleri yakalanmakta fazladan tedavi protokolleri uygulanmakta ve de çok daha fazla sayıda gereksiz PSA ölçümlerine ve prostat biyopsilerine yol açtığı bildirilmektedir [16]. Diğer bir görüş ise 4 ng/mL üstündeki PSA eşik değerinin gereksiz yapılan prostat biyopsisi ve PSA ölçümlerini azalttığı, fakat klinik olarak önemli prostat kanserlerinin atlanmasına neden olabileceğidir [17,18].

Ancak organa değil hastalığa özgü olan PCA 3, üç kez tekrarlanan prostat masajı sonucu idrar sedimentinde saptanabilen birçok çalışmada çalışılmış yeni bir biomarkırdır. Yüksek derecede prostat kanserine spesifik gen bazlı bir belirleyicidir. Başka bir organ ya da tümörde PCA 3 RNA ekspresyonu görülmediği için hastalığa özgüdür. PCA değeri prostat volümü ile artmaktadır, ancak prostat manüplasyonlarından etkilenmemektedir. PCA için geçerli ana endikasyon negatif biyopsi sonrası tekrar biyopsi kararını vermekte ve klinik olarak önemli/önemsiz kanserin ayrımında kullanılması olabilir [7]. Ancak pahalı bir tetkik olması her merkezde yapılamıyor olması ve henüz ideal bir eşik değeri olmaması dezavantajlarıdır [19]. Bunun dışında kullanımına yönelik daha çok çalışmaya ihtiyacı vardır.

Carvalhal ve ark. [20] yaptığı bir çalışmada PSA değeri 4 ng/mL ve altı olan PRİ'de özellik olan hastalardan alınan biyopsi sonuçlarını incelemişler ve sırası ile PSA 0-1 ng/mL arasında iken hastaların %5'inde, PSA 1-2,6 ng/mL arası, %14, ve PSA 2,6-4 ng/mL arası ise %30 hastada PCa saptamışlardır. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki son dönemlerde ürologlar PSA sonuçlarına bakarak PRİ'yi yapmamakta bu önemli muayeneyi önemsememektedir. Ancak yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi hiç de azınsanmayacak oranlarda klinik olarak önemli prostat kanserleri normal PSA değerlerinde de ortaya çıkmaktadır. Böylelikle henüz kanser klinik olarak lokalize iken tespit edilmekte ve tedavi konusunda evre ilerlemeden küratif tedavi uygulanabilmektedir.

Parmakla rektal inceleme, prostat kanseri tanısı ve evrelendirmesi için mutlaka yapmamız gereken bir değerlendirmedir. PRİ'de özellik olması PSA değeri dikkate alınmaksızın bir biyopsi endikasyonudur. PRİ'nin PCa tanısında tek başına pozitif prediktif değeri %23 ile 56 arasında değişmektedir [21]. Ancak Altunoluk ve ark. [18] yaptığı bir çalışmada PRİ'nin pozitif öngörü değerini %66,4 olarak bulmuşlardır.

Okotie ve ark. [22] yaptığı bir çalışmada 3568 PCa'lı hastadan 303'ü (%14) sadece PRİ ile tanı konulmuş olup bu hastalardan %20'si organa sınırlı tümör içermiyordu. Ayrıca %20'sinin Gleason skoru 7 ve üzerinde idi. Bozeman ve ark. [23] yaptığı bir diğer çalışmada ise PSA'sı 4 ng/mL altında olan 986 hastanın 81'inde PCa saptamışlar ve bu hastaların %27,2'sinde Gleason skoru 7 ve üzerinde idi. Bu veriler ışığında dikkate değer oranlarda sadece PRİ ile saptanmış olan PCa hastalarının birçoğu agresif tümör özellikleri göstermektedir. PRİ dikkate alınmadığı taktirde azınsanmayacak kadar klinik olarak önemli ve potansiyel kür şansı olan PCa atlanmış olacaktır.

Sonuç olarak mutlak kanser tanısı koyduracak PSA alt sınırı tanımlanamadığı için herhangi bir eşik değeri de bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda PSA nedeniyle uzaklaşılan PRİ'nin önemini vurgulamaya çalıştık. Böylelikle klinik açıdan önemli, organa sınırlı, önemli oranda prostat kanseri tespit edilmektedir. Ancak bu konuda daha geniş hasta serilerine ve daha uzun takiplere ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu bir retrospektif çalışma olduğundan dolayı etik kurul onayına gerek duyulmamıştır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Boyle P, Dresler C. Preventing the lung cancer epidemic. Ann Oncol 2005;16(10):1565-6.
2. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: results from a population based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. Cancer 2000;88:1445-53.
3. Noldus J, Graefen M, Haese A, Henke RP, Hammerer P, Huland H. Stage migration in clinically localized prostate cancer. Eur Urol 2000;38:74-8.
4. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate spesific antigen. Invest Urol 1979;17(2):159-63.
5. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994;151(5):1283-90.
6.Aydemir H, Budak S, Kumsar Ş, Köse O, Sağlam HS, Adsan Ö. Our prostate biopsy results in the patients with prostate specific antigen levels below 4 ng/ml. J Clin Anal Med 2015;6(3):320-3.
7. Wirth MP, Frohmuller HG. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. Eur Urol 1992;22:27-32
8. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. J Urol 2008;180(1):150-4.
9. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L. Discrepancies in assays impair the interpretation of prostate-specific antigen. Urologe Ausg A1995;34(4):303-15.
10. Bertaccini A, Fandella A, Prayer-Galetti T, Scattoni V, Galosi AB, Ficarra V, et al. Systematic development of clinical practice guidelines for prostate biopsies: a 3-year Italian project. Anticancer Res 2007;27(1B):659-6.
11. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993;270(8):948-54.
12. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American cancer society national prostate cancer detection project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer 1991;67(12):2949-58.
13. 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(3):549-53.
14. Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. Urology 2000;56(2):278-82.
15. Leite KR, Srougi M, Dall'Oglio MF, Sanudo A, Camara-Lopes LH. Histopathological findings in extended prostate biopsy with PSA < or = 4 ng/mL. Int Braz J Urol 2008;34(3):283-90.
16. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR,Flanigan RC, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol 1994;152(11):2037-42.
17. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate specific antigen in black men. N Engl J Med 1996;335(2):304-10.
18. Altunoluk B, Bahar MR, Eren M, Eren R, Çıraklık H, Resim S. Evaluation of the role of digital rectal examination and prostate specific antigen in diagnosis of prostate cancer. J Clin Exp Invest 2012;3(1):66-70.
19. Dears IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, et al. PCA 3: a molekuler urine assay for prediccting prostate biopsy outcome. J Urol 2008;179(4):1587-92.
20.Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ.Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J of Urol 1999;161(3):835-9.
21. Bergstralh EJ, Roberts RO, Farmer SA, Slezak JM, Lieber MM, Jacobsen SJ. Population-based case-control study of PsA and DRE screening on prostate cancer mortality. Urology 2007;70(5):936-41.
22. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology 2007;(6):1117-20.
23. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, Venable DD, Eastham JA.Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate-specific antigen less than 4.0 ng/mL. Urology 2005;66(4):803-7.

How to cite this article:
Yılmaz AH, Ziypak T, Adanur Ş, Demirdöğen ŞO, Özbey İ, Demirel A, Keskin E, Koçakgöl H. A Retrospective Evaluation of Prostat Biopsy Results Adenocancer in Patient with Serum Prostate-Spesific Antigen Less 4 ng/ml. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 448-51.