

# Alt Üriner Sistem Semptomlu Serum Yüksek PSA'lı Hastalarda Serbest/Total PSA Oranının Tanı Koymadaki Yeri: Retrospektif İlk Biyopsi Deneyimlerimiz

## Free-to-Total PSA Ratio's Value for Prostat Adenocarcinoma Diagnosis in Patients Who Had Lower Urinary Tract Symptoms and Evaluated PSA Levels: Retrospective First Experience in Biopsies

Dr. Cavit CEYLAN,<sup>a</sup>  
Dr. Erkan ÖLÇÜCÜOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Taner CEYLAN,<sup>b</sup>  
Dr. Özkan BAYTOK,<sup>a</sup>  
Dr. Öner ODABAŞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Üroloji Kliniği,  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
<sup>b</sup>Üroloji Kliniği,  
Yenimahalle Devlet Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 11.11.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.03.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Cavit CEYLAN  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Üroloji Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ceylancavit@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan ve PSA 4 ng/mL üstünde olan hastalardaki, 12 kor ilk prostat biyopsi aldığımız hastalarda serbest/total PSA'nın prostat kanseri (Pka) tanısını koymadaki yeri ve önemini retrospektif bir çalışma ile değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Ağustos 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında PSA değerleri 4.0 ng/mL'nin üzerinde olan 229 hastadan, 12 kadrant prostat biyopsi alındı. Doksan bir hastada benign prostat hiperplazisi (BPH), 60 hastada BPH ile birlikte kronik prostatit, 63 hastada prostat adenokarsinomu (Pka), 6 hastada ASAP, 5 hastada düşük dereceli PIN ve 4 hastada yüksek dereceli PIN rapor edildi. BPH veya kronik prostatit ile birlikte BPH olan hastalar benign histopatolojik grup 1 (151 hasta, %70.56), Pka tanısı alan hastalar ise malign histopatolojik grup 2 (63 hasta, %29.44) olarak tanımlandı. Onbeş hasta ASAP ve PIN olarak rapor edildi. Grup 1'deki 102 (%67.5) hastanın PSA'sı 4.0-9.9 ng/mL (alt grup 1a), 49 (%32.5) hastanın PSA $\geq$ 10.0 ng/mL (alt grup1b) idi. Grup 2'de 25 (%39.6) hastanın PSA'sı 4.0-9.9 ng/mL (alt grup 2a) iken, 38 (%60.3) hastanın PSA $\geq$ 10,0 ng/ml (alt grup 2b) idi. **Bulgular:** Grup 1 ve grup 2 arasında yaş, total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranı ve prostat volümü açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Grup 1a ve 1b'de ve grup 2a ve 2b'de serbest/total PSA istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Grup 1a ve 1b arasında ve grup 2a ve 2b arasında, prostat hacmi, total PSA ve serbest PSA yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p < 0.05$ ). **Sonuç:** Hastalarda PSA yüksekliği ile AÜSS birlikte bulunabilir. Benign ve malign hastalık grubunda serbest/total PSA açısından istatistiksel fark mevcut iken alt gruplar arası değerlendirmede serbest/total PSA'da istatistiksel fark görülmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Biyopsi; prostat hiperplazisi; prostat spesifik antijen ; prostat tümörleri

**ABSTRACT Objective:** In this study, we aimed to evaluate free-to-total PSA ratio's value for prostate adenocarcinoma diagnosis in patients who had lower urinary tract symptoms (LUTS) and PSA levels higher than 4.0 ng/mL and they performed prostatic biopsies. **Material and Methods:** 229 patients, having PSA levels higher than 4.0 ng/mL, were performed 12-quadrant prostatic biopsy between August 2008-January 2009. Results were reported as adenomatous hyperplasia (BPH) in 91, BPH with chronic prostatitis in 60, adeno carcinoma in 63, ASAP in 6, low grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in 5 and high grade PIN in 4. BPH and BPH with chronic prostatitis patients were named as benign histopathologic group-1 (n= 151, 70.56%) and adenocarcinoma (Pca) patients were named as malignant histopathologic group-2 (n= 63, 29.44%). Fifteen patients were reported as ASAP and PIN. In group-1, PSA levels were between 4.0 and 9.9 ng/mL (subgroup-1a) in 102 patients (67.5%) and higher than 10.0 ng/mL (subgroup-1b) in 49 (32.5%). In group-2, PSA levels were between 4.0 and 9.9 ng/mL (subgroup-2a) in 25 patients (39.6%) and higher than 10.0 ng/mL (subgroup-2b) in 38 (60.3%). **Results:** There were statistically significant differences between group-1 and 2 by means of age, total PSA, free PSA, f/t PSA ratio and prostate volume ( $p < 0.05$ ). There were no statistically significant differences between subgroup-1a and 1b or 2a and 2b by the means of f/t PSA ratio ( $p > 0.05$ ). Between subgroup-1a and 1b or 2a and 2b, the differences were statistically significant by means of total PSA, free PSA, and prostate volume ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Patients may have high PSA levels together with LUTS. By the means of free/total PSA ratios; the difference between malign and benign groups was statistically significant while not significant between subgroups.

**Key Words:** Biopsy; prostatic hyperplasia; prostate-specific antigen; prostatic neoplasms

**P**rostat spesifik antijen prostat kanserinin saptanmasında yaygın olarak kullanılan tümör sensitif bir markıdır. Bu markır prostat kanseri (Pka) dışında prostat infarktı, üriner girişimler, üriner retansiyon, prostatit, benign prostat hiperplazisi gibi durumlarda da yükselebilir.<sup>1</sup> Bu testin prediktif değeri düşük olup, PSA 4-10 ng/mL değer arasında yalnızca erkeklerin %20-30'unda prostatbiyopsisinde kanser tespit edilmiştir.<sup>2,3</sup> Buna karşın, PSA 4 ng/mL altında, hastaların %20'sinde biyopside prostat kanser tespit edilmiştir.<sup>4</sup> Bu çalışmada özellikle alt üriner sistem semptomları ile doktora başvuran hastalarda, PSA yüksekliği tespit edilenlerden aldığımız 12 kor ilk prostat iğne biyopsi sonuçlarını ve hastaların serbest/total PSA oranlarını tanıya olan katkısı değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ağustos 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında üroloji polikliniğine prostatizm yakınmasıyla başvuran, parmakla rektal muayene bulguları (PRM) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) bulgularına bakılmaksızın, sadece PSA'sı 4 ng/mL üzerinde olan 229 hastadan periprostatik sinir blokajı ile transrektal 12 kor biyopsi aldık. Biyopsi sonuçları 91 hastada adenomatöz hiperplazi (BPH), 60 hastada BPH ile birlikte kronik prostatit, 63 hastada Pka, 6 hastada ASAP, 5 hastada düşük dereceli PIN, 4 hastada yüksek dereceli PIN olarak rapor edildi. BPH ve BPH ile birlikte kronik prostatit grubu benign grup olarak grup 1, adenokarsinoma grubu malign grup olarak grup 2 şeklinde adlandırdık. Sayıca az histopatolojik sonuçlar çalışma dışı bırakıldı, ancak takip protokolünden çıkarılmadı. Sonuç olarak, grup 1'de 151 (%70.5) hasta, grup 2'de 63 (%29.5) hasta top-

lam 214 hasta çalışmaya dâhil edildi. Biyopsi sonrasında hiçbir hastada hastaneye yatış gerektiren majör komplikasyon gelişmedi. Çalışmadaki tüm hastalara tıbbi uygulamaya ilişkin bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. İstatistiksel değerlendirme Windows SPSS-11.5'te uygulanmıştır. Değişkenler arası student's t testi ve ki-kare testi uygulanmış ve p < 0.05 değer anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen toplam 214 hastanın 151 (%70.56)'i grup 1 ve 63 (%29.44)'ü grup 2 olacak şekilde iki grup olarak nitelendirildi. Grup 1'de, 102 (%67.55) hastada, PSA 4.0-9.9 ng/mL arasında iken (grup 1a), 49 (%32,45)'unda PSA  $\geq$ 10.0 ng/mL (grup 1b) idi. Grup 2'deki 25 (%39.68) hastanın PSA'sı 4.0-9.9 ng/mL arasında iken (grup 2a), 38 (%60.32)'inde PSA'ni  $\geq$ 10.0 ng/mL (grup 2b) olarak bulunmaktaydı.

Grup 1 ve 2 arasında, yaş, total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranı ve prostat volümü açısından değerlendirme yapıldı. Pka grubunda yani grup 2'de yaş ortalamasının, total ve serbest PSA değeri daha yüksek (hepsi için: p<0.001), iken serbest/total PSA oranı ve prostat volümlerinin ise daha düşük (sırasıyla: p= 0.032 ve p= 0.014) olduğu saptanmıştır. Grup 1 ve 2'de yaş, total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranı ve prostat volümü değerleri arasında, istatistiksel anlamlı fark görüldü (p< 0.05) (Tablo 1).

Grup 1a ve 1b aynı zamanda grup 2a ve 2b'de hasta yaşı, total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranı ve prostat volümü açısından karşılaştırıldığında, bu iki alt gruplarda serbest/total PSA'da ista-

**TABLO 1:** 1. ve 2. grup arasındaki yaş, total PSA, serbest(s) PSA, serbest/total(s/t) PSA oranı ve prostat volümü açısından p değerleri.

|                                | Tüm Hastalar n= 214 | Grup1 (Benign) n= 151 | Grup 2 (Prostat kanser) n= 63 | P değeri |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------|----------|
|                                | Ort.-sd             | Ort.-ss               | Ort. -ss                      |          |
| Yaş (yıl)                      | 63.99 $\pm$ 7.12    | 62.52 $\pm$ 6.59      | 67.49 $\pm$ 7.17              | p< 0.001 |
| T-PSA (ng/mL)                  | 15.82 $\pm$ 22.34   | 10.36 $\pm$ 8.98      | 29.11 $\pm$ 35.81             | p< 0.001 |
| s-PSA (ng/mL)                  | 2.36 $\pm$ 3.30     | 1.78 $\pm$ 1.87       | 3.78 $\pm$ 5.17               | p< 0.001 |
| s/tPSA oranı (%)               | 16.04 $\pm$ 7.33    | 16.73 $\pm$ 7.03      | 14.38 $\pm$ 7.80              | p= 0.032 |
| Prost.hacmi (cm <sup>3</sup> ) | 55.63 $\pm$ 32.10   | 59.11 $\pm$ 34.45     | 47.29 $\pm$ 23.87             | p= 0.014 |

tistiksel fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2 ve 3). Öte yandan yaş dışındaki parametrelerde (total PSA, serbest PSA ve prostat volümü) grup 1a-1b ve grup 2a-2b'de istatistiksel anlamlı farklılık izlenirken ( $p < 0.05$ ) grup 1a ve 1b'de yaş yönünden anlamlı farklılık yok ( $p > 0.05$ ) iken grup 2a ve 2b'de yaşlar yönünden anlamlı fark mevcut idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2, 3).

## TARTIŞMA

PSA, alt üriner sistem semptomu olan BPH'li hastalarda önemli bir tanısal testtir. Histopatolojik olarak BPH tanısı konmuş hastaların yaklaşık %28'inde PSA değeri 4.0 ng/mL üzerindedir. PSA değerinde yıllık 0.04 ng/mL oranında, prostat volümündeki büyümeye ve yaştaki artışa paralel olarak bir artış gösterir.<sup>5-7</sup> PSA artışına Pka dışı hastalıklarının yanı sıra, prostat enfeksiyonları, PRM, sistoskopi, TRUS, kateter uygulaması, tran-

süretal rezeksiyon ve prostat biyopsisi gibi etkiler de sebep olabilir.<sup>7,8</sup> Poliklinikte PSA istediğimiz tüm hastaların bu etkilerden uzak olmalarına dikkat edilmiştir. Biyopsi sonrası patolojik değerlendirmede ASAP ve PIN rapor edilen az sayıdaki hastamızı çalışma dışı bıraktık ancak takip dışı bırakmadık. BPH ile birlikte kronik prostatit rapor edilen 151 hastayı grup 1 benign patolojik grup olarak değerlendirdik. Altmış üç hasta ise Pka tanısı almış olup grup 2 malign patolojik grup olarak değerlendirdik. Günümüzde PSA'nın güvenilirliğini artırmanın yanı sıra, bu markırın geniş kullanımına bağlı iş yükünü hafifletmek, PSA'nın duyarlılık ve özgüllüğünü artırmak amacıyla, PSA'ya destekleyici parametrelerin kullanımı gerekliliği doğmuştur. PSA'nın yıllık artış hızı, prostat volumüne oranla PSA'daki değişiminin yanı sıra serbest/total PSA oranı benign ve malign hastalık ayırımında bir spesifite sağladığını gösteren çeşitli çalışmalar vardır.<sup>9</sup> İlk defa 1991'de Stenman ve ark. PRM'de malignite bulgusu olmayan ve serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL olan hastalarda, negatif transrektal prostat biyopsi işlemlerini azaltmak amacıyla serum serbest/total PSA oranını kullanmanın daha fazla yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>10</sup> Diğer bir çalışmada ise Higashira ve ark. PRM'de malignite bulgusu olup olmamasına serum PSA'ya bakmaksızın 116 hastayı değerlendirdiğinde, prostat kanserli hastaların BPH'li hastalara göre serum PSA düzeyi anlamlı derecede yüksek ve serum serbest/total PSA oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduklarını görmüşlerdir ( $p$  değerleri sırasıyla 0.007 ve 0.0004).<sup>11</sup> Literatürdeki diğer çalışmada Jung ve ark. PRM bulgularına ve serum PSA düzeylerine bakmaksızın 185 hastayı değerlendirmişler ve 66 hastada prostat kanseri, 119 hastada BPH tespit etmişlerdir. Pka'lı grupta BPH'li gruba göre, serum serbest/total PSA oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptamışlar ( $p < 0.05$ ).<sup>12</sup> Morote ve ark. PRM'de malignite bulgusu olmayan ve serum PSA 10 ng/mL altında olan 74 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, PRM'de malignite bulgusu olmayan hastalardan 22'sinde Pka, 52'sinde BPH saptamışlar. Bu hastaların serum PSA dansitesi ve serum serbest/total PSA değerlerini karşılaştırdıklarında be-

**TABLO 2:** Grup 1'deki alt gruplar arasındaki yaş, total PSA, serbest(s) PSA, serbest/total(s/t) PSA oranı ve volüm açısından p değerleri.

|                                 | Alt Grup-1a               | Alt Grup-1b           | P değeri    |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------|
|                                 | PSA = 4.0-9.9<br>(n= 102) | PSA ≥ 10.0<br>(n= 49) |             |
|                                 | Ort.-ss                   | Ort.-ss               |             |
| Yaş (yıl)                       | 61.85 ± 6.42              | 63.92 ± 6.80          | $p > 0.05$  |
| Prost. Hacmi (cm <sup>3</sup> ) | 50.74 ± 25.20             | 76.53 ± 43.74         | $p < 0.001$ |
| s/t PSA oranı (%)               | 17.47 ± 6.91              | 15.18 ± 7.11          | $p > 0.05$  |
| T-PSA (ng/mL)                   | 6.90 ± 2.84               | 17.57 ± 12.52         | $p < 0.001$ |
| s-PSA (ng/mL)                   | 1.28 ± 0.91               | 2.83 ± 2.74           | $p < 0.001$ |

**TABLO 3:** Grup 2'deki alt gruplar arasındaki yaş, total PSA, serbest(s) PSA, serbest/total(s/t) PSA oranı ve volüm açısından p değerleri.

|                                   | Alt Grup 2a              | Alt Grup 2b           | P değeri    |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|
|                                   | PSA = 4.0-9.9<br>(n= 25) | PSA ≥ 10.0<br>(n= 38) |             |
|                                   | Ort.-ss                  | Ort.-ss               |             |
| Yaş (yıl)                         | 63.96 ± 6.45             | 69.82 ± 6.73          | $p < 0.001$ |
| Prostat volümü (cm <sup>3</sup> ) | 37.96 ± 10.96            | 53.42 ± 27.92         | $p = 0.011$ |
| s/t PSA oranı (%)                 | 15.72 ± 9.38             | 13.50 ± 6.55          | $p > 0.05$  |
| T-PSA                             | 6.95 ± 2.05              | 44.08 ± 38.98         | $p < 0.001$ |
| s-PSA                             | 1.02 ± 0.50              | 5.70 ± 6.03           | $p < 0.001$ |

nign ve malign gruplar arasında, serum PSA düzeyi için anlamlı fark bulamadıkları halde, serum serbest/total PSA oranı değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark görmüşlerdir (sırasıyla  $p > 0.05$  ve  $p < 0.05$ ).<sup>13</sup> Ancak bizim çalışmamızda, grup 1 ve grup 2 arasında, hem serum PSA değeri hem de serbest/total PSA oranları açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenirken, grup 1'de grup 2'de PSA 4-10ng/mL ve PSA  $\geq 10$ ng/mL hastalarda serbest/total PSA oranı açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2, 3). Bangma ve ark., 977 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada, serum serbest/total PSA oranı ortalamalarının Pka saptanan 191 hastada 0.13, BPH saptanan 786 hastada ise 0.23 olarak saptamışlardır ( $p < 0.001$ ). Aynı çalışmada, serum PSA düzeyi  $\leq 10.0$  ng/mL 101'i Pka ve 331'i BPH olan toplam 432 olgu değerlendirdiklerinde serum PSA düzeyi ve serum serbest/total PSA oranında istatistiksel anlamlı fark görmüşlerdir ( $p < 0.05$ ).<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda Pka tespit ettiğimiz grupta serum serbest/total PSA oranı ortalamaları  $14.38 \pm 7.80$ , BPH grubunda  $16.73 \pm 7.03$  olup, her iki grup arasında ( $p = 0.032$ ) istatistiksel anlamlı fark izlendi. Öte yandan benign ve malign gruplarını PSA 10 ng/mL altında ve üstünde olacak şekilde değerlendirdiğimizde PSA değerinin 10 ng/ml'nin üzerinde veya altında olması, serbest/total PSA oranlarında istatistiksel anlamlı bir farkın olmadığını gördük ( $p > 0.05$ ). Prestigiacomio ve ark., 214 hastanın serum serbest/total PSA oranını değerlendirmişler ve Pka saptanan 104 hastada oran 0.14 iken, 110 BPH hastasında oranı 0.20 olarak saptamışlardır ( $p = 0.00$ ).<sup>15</sup> Bir diğer çalışmada Elgamal ve ark. serum serbest/total PSA oranını değerlendirdikleri 85 hastada, Pka tespit ettikleri 37 olguda PSA oranını 0.09, BPH tespit ettikleri 48 olguda ise PSA oranını 0.16 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada, serum serbest/total PSA oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görmüşlerdir ( $p =$

0.0001).<sup>16</sup> Serbest/total PSA değeri için, %90 duyarlılık sağlamak üzere, PSA'nın "cut-off" değeri %14-%28'inde tanısal test olarak duyarlılık oranı %90 olup, bu değerlerde %19-64 arasında özgüllük bildirilmiştir.<sup>8</sup> Öte yandan bazı çalışmalarda serum serbest/total PSA oranı 0.14-0.21 arasında bulunurken, duyarlılığın %16-80 arasında değiştiği ifade edilmektedir. Ölçüm teknikleri arasındaki farklılıklar, farklı "cut-off" değerlerinin ortaya çıkmasında önemli bir etkidir.<sup>17,18</sup>

Total PSA yükseldikçe Pka tanısında pozitif öngörü değeri (PPV) de yükselir. 10-20 ng/mL üzerindeki değerlerde PPV %80'lere yaklaşır. Bu değerlerde serbest/total PSA oranının total PSA'ya tanısal katkısı minimal olmakla birlikte 2.5-10 ng/mL arasında belirgin fayda sağlar.<sup>5</sup> Ancak bizim çalışmamızda Pka tespit ettiğimiz hastalarda grup 2a (PSA 4-10ng/mL $\leq$ ) ve 2b (PSA  $\geq 10$  ng/mL)'de serum serbest/total PSA oranı açısından, tanı koyduruculuk ve pozitif öngörü yönünden bir üstünlük sağlamadığını gözlemledik.

## SONUÇ

Serum serbest/total PSA oranının kullanımı, tek başına total PSA kullanımına göre Pka ve BPH arasında ayırımı sağladığı kanaatine varılırken bu oranın PSA 4-9.9 ng/mL aralığında ve PSA 10 ng/mL üzerinde benign ve malign prostat hastalığı için istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemledik. Biz burada, biyopsi aldığımız hastalarda, benign ve malign hastalıklarda, gruplar kendi içinde PSA değeri 4-10 ng/mL ve ya PSA 10 ng/mL üstünde olması halinde serum serbest/total PSA değeri açısından istatistiksel anlamlılık göstermediğini belirtiyoruz. Yani başka bir deyişle Pka tanısı koymada, PSA 10 ng/mL altında ya da üstünde olması durumunda, prostat biyopsisi ile tanı koyduruculuk yönünden serum serbest/total PSA oranının bir üstünlük göstergesi yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):283-91.
2. Heman-Ackah CA, Festenstein JB, Hibbert P, Harvey DJ, Bunce CJ, Gellister JS. Experience with an assay for prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. *Br J Urol* 1997;79(3):439-44.
3. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate antigen values. *J Urol* 1994;151(6):1571-4.
4. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993;270(8):948-54.
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. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Benign prostatic hyperplasia*. Campbell-Walsh Urology. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2002. p.1235.
7. Hessels D, Verhaegh GW, Schalken JA, Witjes JA. Applicability of biomarkers in the early diagnosis of prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4(4):513-26.
8. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology* 2000;56(2):255-60.
9. Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G, Gavin A, Keane PF. Methods of calculating prostate-specific antigen velocity. *Eur Urol* 2007;52(4):1044-50.
10. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan 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 clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991;51(1):222-6.
11. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawa T, Miura I, Miyata A, et al. Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer. *J Urol* 1996;156(6):1964-8.
12. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998;159(5):1595-8.
13. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J Urol* 1997;158(2):502-4.
14. Bangma CH, Rietbergen JB, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schröder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol* 1997;157(6):2191-6.
15. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J Urol* 1997;157(1):189-94.
16. Elgamal AA, Cornillie FJ, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, McCabe R, Baert LV. Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J Urol* 1996;156(3):1042-7.
17. Chan DW, Sokoll LJ. Prostate-specific antigen: update 1997. *J Int Fed Clin Chem* 1997;9(3):120-5.
18. Oesterling JE. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16H:31-43.