

## PROSTAT KANSERİ TANISINDA PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DANSİTESİ: 4-10 ng/ml PSA DÜZEYİ VE NORMAL REKTAL MUAYENE BULGUSU SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

### PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DENSITY FOR THE PREDICTION OF CANCER: EVALUATION OF PATIENTS WITH 4-10 ng/ml PSA LEVELS AND NORMAL RECTAL EXAMINATION FINDINGS

ÖNDER, A.U., YAYCIOĞLU, Ö., ÇİTÇİ, A., YALÇIN, V., SOLOK, V.

#### ÖZET

Çalışmamızda serum prostat spesifik antijeni (PSA) düzeyleri 4-10 ng/ml ve parmakla rektal muayeneleri (PRM) normal olan hastalarda, PSA dansitesinin (PSAD) prostat kanseri (P Ca) ile BPH ayırımındaki rolünü araştırdık.

Anabilim Dalımızda, transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde sistematik prostat biopsisi yapılan hastalardan serum PSA düzeyleri 4-10 ng/ml arasında ve rektal muayeneleri normal sınırlarda olan 110 hastanın verileri değerlendirildi. PSAD değeri, serum PSA seviyesinin TRUS sırasında elipsoid formül kullanılarak hesaplanan prostat volumüne bölünmesi ile elde edildi.

Yapılan biyopsilerin patolojik değerlendirmeleri sonucunda 18 hastada P Ca (%16.4) 92 hastada (%83.6) ise BPH tanısı konuldu.

P Ca saptanan hastalarda ortalama serum PSA değeri  $7.6 \pm 1.3$  ng/ml, ortalama PSAD değeri  $0.227 \pm 0.1$  idi. BPH grubunda ise ortalama serum PSA değeri  $6.9 \pm 1.7$  ng/ml ve ortalama PSAD değeri  $0.171 \pm 0.1$  idi. P Ca ve BPH gruplarının PSAD değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.021$ ). Tüm grup için ortalama PSAD değeri ise  $0.180 \pm 0.1$  olarak saptandı. Eğer PSAD eşik değeri 0.150 olarak kabul edilseydi, 5 P Ca'lı hastaya ve 46 BPH'lı hastaya biyopsi yapılmamış olacaktı. Bu durumda elde edilen duyarlılık %72.2 özgüllük ise %50 olarak belirlendi.

Bu bulgularla, güvenilir bir eşik değeri belirlenmeden PSAD'nin klinik kullanıma girmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

#### ABSTRACT

We investigated the role of prostate specific antigen (PSA) density (PSAD) in prediction of prostate cancer (P Ca) for patients with normal digital rectal examination (DRE) findings and intermediate PSA levels.

We evaluated the results of 110 consecutive patients who underwent transrectal ultrasound (TRUS) guided systematic prostate biopsy who had serum PSA levels between 4-10 ng/ml and normal DRE findings. PSAD values were calculated by dividing the PSA level by the prostate volume measured with the prolate ellipsoid formula during TRUS.

Biopsies revealed P Ca in 18, (16.4%) and benign prostate hyperplasia (BPH) in 92 (83.6%) patients. The average serum PSA level was  $7.6 \pm 1.3$  ng/ml and average PSAD value was  $0.227 \pm 0.1$  in the P Ca group. These values were  $6.9 \pm 1.7$  ng/ml and  $0.171 \pm 0.1$  for the BPH group, respectively. The difference between the PSAD values was statistically significant. ( $p=0.021$ ) The average PSAD value for 110 patients was  $0.180 \pm 0.1$ . If a PSAD cutoff value of 0.150 was used, 5 P Ca and 46 BPH patients would have not been biopsied. The sensitivity and specificity for this cutoff value are 72.2% and 50%, respectively.

These findings indicate that PSAD should not be applied in the clinical settings until a safe cutoff value is established.

**ANAHTAR KELİMELE:** Prostat spesifik antijen, prostat spesifik antijen dansitesi, prostat kanseri

**KEY WORDS:** Prostate specific antigen, prostate specific antigen density, prostate cancer

Dergiye geliş tarihi: 30.03.1998

Yayına kabul tarihi: 02.07.1998

## GİRİŞ

Prostat spesifik antijen (PSA) 1970'li yıllarda seminal plazma sıvısında tanımlanmış,<sup>1</sup> sonraki yıllarda insan serumunda ölçülmesi mümkün olmuş<sup>2</sup> ve prostat kanseri (P Ca) tanı ve takibinde hızla yaygın olarak klinik kullanıma girmiştir. Ancak PSA'nın kansere özgü olmaması ve benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit ve prostatik iskemi gibi durumlarda serum düzeylerinin yükselmesi, PSA'nın kanser ve BPH ayırımında kullanılmasında kısıtlamalara yol açmıştır.<sup>3-5</sup> Bu durum özellikle serum PSA seviyeleri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda önem kazanmaktadır. Tedavisi mümkün olan organa sınırlı P Ca ile BPH olguları bu PSA aralığında belirgin bir şekilde çakışmaktadır.<sup>6,7</sup> Prostat biyopsisi endikasyonu için PSA eşik değeri 4 ng/ml olarak alındığında birçok BPH'lı hastaya gereksiz yere biyopsi uygulanmaktadır. Bundan dolayı bu grup içinde yer alan hastalarda, P Ca tanısında PSA'nın duyarlılığından ödün vermeksizin özgüllüğünü arttıracak yardımcı yöntem arayışları sürmektedir. Bu amaçla önerilen yöntemler; PSA dansitesi (PSAD),<sup>8,9</sup> PSA artış hızı,<sup>10</sup> yaşa özgü PSA düzeyleri,<sup>11,12</sup> serbest/total PSA oranları<sup>13,14,15</sup> ve prostat volümüne özgü PSA düzeyleri<sup>16</sup> olarak sayılabilir.

PSAD ilk olarak Benson ve arkadaşları tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır.<sup>8,9</sup> Son yıllarda PSAD'nin P Ca tanısının yanısıra klinik evrelemede ve tekrar biyopsi endikasyonunda kullanılması ile ilgili çalışmalar da yayınlanmaktadır.<sup>17,18</sup>

Biz de çalışmamızda serum PSA düzeyleri 4-10 ng/ml arasında ve parmakla rektal muayeneleri (PRM) normal olan hastalarda PSAD değerlerinin P Ca ve BPH ayırımındaki rolünü araştırdık.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Anabilim Dalımızda, Aralık 1995 ile Aralık 1997 tarihleri arasında transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde sistematik prostat biyopsisi yapılan hastalardan serum PSA düzeyleri 4-10 ng/ml arasında ve PRM'leri normal olan ve verileri prospektif olarak toplanan 110 ardışık hastanın sonuçları değerlendirildi. Tüm hastaların serum PSA düzeyleri Immulite-M yöntemi ile belirlendi. PSA için kan örnekleri rektal muayene veya TRUS işleminden önce alındı. Üretral kateteri olan veya serum PSA seviyesi prostatik manipulasyon son-

rası belirlenmiş olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Tüm hastalardan sağ ve sol periferik zonlardan apeks, medyan ve bazisten olmak üzere sistematik altı kadran (sextant) prostat biyopsisi alındı. Biopsilerin tamamı TRUS eşliğinde Siemens Sono Line I aleti ile 7.5 MHz'lik transrektal prob kullanılarak kliniğimiz Endoüroloji Ünitesinde gerçekleştirildi. Prostat volümü, TRUS sırasında prolate elipsoid formül (antero-posterior çap x transvers çap x longitudinal çap x 0.523) kullanılarak hesaplandı. Biyopsi sonuçlarına göre kanser ve BPH grupları oluşturulurken, kanserle birlikte olmayan (izole) prostatik intraepitelyal neoplazi'nin (PİN) serum PSA değeri üzerine bir etkisinin olmadığı bildirilmiş olmasından dolayı,<sup>19</sup> benzer çalışmalarda uygulandığı gibi,<sup>20</sup> izole PİN bulguları saptanan hastalar BPH grubuna dahil edildi.

PSAD değeri serum PSA değerinin prostat volümüne bölünmesi ile elde edildi (PSAD=PSA/Prostat Volümü).

PSAD değerinin, serum PSA düzeyleri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda P Ca tanısının konulmasındaki yerini ve yardımcı rolünü belirlemek amacıyla, belirlenen çeşitli PSAD eşik değerlerinde ortaya çıkacak olan özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) ve doğruluk gücü değerleri (accuracy) hesaplandı.

Kanser ve BPH olgularının serum PSA düzeylerinin ve PSAD değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Tüm grubu oluşturan 110 hastanın ortalama yaşı 64.9 yıl (41-86) olarak belirlendi. Hastaların ortalama serum PSA düzeyleri 7.0±1.6 ng/ml idi. TRUS ile ölçülen prostat volümü ise ortalama 47.9 cc (13.9-119.2) olarak belirlendi. Hesaplanan PSAD değeri ise ortalama 0.180 ng/ml/cc (0.050-0.603) olarak belirlendi (median değer: 0.159).

Yapılan biyopsilerin patolojik değerlendirmeleri sonucunda 18 hastada P Ca tanısı konuldu (%16.4). Geri kalan 92 hastanın (%83.4) sonuçları ise BPH olarak belirlendi.

P Ca saptanan 18 hastanın ortalama yaşı 66.2±6.5 yıl, ortalama serum PSA değeri 7.6±1.3 ng/ml, ortalama prostat volümü 39.8±20.1 cc ve ortalama PSAD değeri 0.227±0.1 (median değer:

0.227) idi. BPH saptanan hastalarda ise ortalama yaş  $64.6 \pm 7.8$  yıl, ortalama serum PSA değeri  $6.9 \pm 1.7$  ng/ml, ortalama prostat volümü  $49.4 \pm 22.8$  cc ve ortalama PSAD değeri  $0.171 \pm 0.1$  (median değer: 0.148) idi. Hastalara ait özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo I.** Çalışma grubunu oluşturan 110 hastanın özellikleri.

|              | Tüm Grup                         | BPH                              | P Ca                             |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Hasta Sayısı | 110                              | 92                               | 18                               |
| Ort. Yaş     | $64.9 \pm 7.6$<br>(41-86)        | $64.6 \pm 7.8$<br>(41-86)        | $66.2 \pm 6.5$<br>(56-84)        |
| Ort. PSA     | $7.0 \pm 1.6$<br>(4.2-10.0)      | $6.9 \pm 1.7$<br>(4.2-10.0)      | $7.6 \pm 1.3$<br>(5.1-9.6)       |
| Ort. Volüm   | $47.9 \pm 22.5$<br>(13.9-119.2)  | $49.4 \pm 22.8$<br>(13.9-119.2)  | $39.8 \pm 20.1$<br>(16.8-89.2)   |
| Ort. PSAD    | $0.180 \pm 0.1$<br>(0.050-0.603) | $0.171 \pm 0.1$<br>(0.050-0.603) | $0.227 \pm 0.1$<br>(0.097-0.484) |

BPH ve P Ca hastalarının serum PSA değerleri, prostat volümleri ve PSAD değerleri karşılaştırıldığında PSA ve volümdeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (sırasıyla  $p=0.413$  ve  $p=0.096$ ), ancak PSAD değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p=0.021$ ) görüldü.

Çalışmamızda duyarlılığın %100 olduğu eşik PSAD değeri 0.095 olarak belirlendi. Bu eşik değer biyopsi endikasyonu olarak kabul edilseydi hiçbir kanser hastasını kaçırmamış ve BPH'lı hastaların %13'ünü gereksiz biyopsi uygulamasından kurtarmış olacaktık. Eğer PSAD eşik değeri 0.150 olarak kabul edilseydi 5 P Ca'lı (%27.8) ve 46

BPH'lı hastaya (%50) biyopsi yapılmayacaktı. Bu durumda elde edilen duyarlılık %72, özgüllük ise %50 olacaktır.

Tablo 2'de çeşitli PSAD eşik değerleri için belirlenen duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk gücü değerleri, Tablo 3'te ise değişik eşik değerlerinde gereksiz biyopsi uygulamasından kurtarılabilecek BPH'lı ve tanıları atlanabilecek P Ca'lı hasta sayıları görülmektedir. Tablo 3'te verilen PSAD eşik değerleri atlanabilecek olan P Ca'lı hastaların sayıları esas alınarak sıralanmıştır.

## TARTIŞMA

PSAD değerlerinin P Ca tanısında yararlı olabileceği düşüncesinin altında yatan neden, BPH'lı prostat ve P Ca'lı dokudan birim doku başına do-laşıma katılan PSA miktarlarının farklı olmasıdır. Çeşitli çalışmalar sonucunda kanserli ve BPH'lı prostat dokusunun PSA değerini doku volümüne orantılı bir şekilde arttırdığı, bu artışın gram başına kanserli dokuda 3.5 ng/ml, BPH'lı dokuda ise 0.3 ng/ml olduğu gösterilmiştir.<sup>21,22</sup> Bu çalışmalara dayanarak, PSAD eşik değeri altında kalan olgularda PSA yükselmesinde BPH'nın, üzerinde kalan olgularda ise P Ca'nın sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu eşik değer üzerinde kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. PSAD eşik değeri olarak 0.150 alınmasını öneren çalışmalar<sup>23,24</sup> olduğu gibi, PSAD değerlerinin serum PSA'sına ek bir yarar sağlamadığı ve 0.150 eşik değerinde duyarlılığının çok düşük olduğu, bu yüzden klinikte kullanılmaması gerektiği sonucuna varan çalışmalar da vardır.<sup>25,26,27</sup> Ancak bu çalışmaları oluşturan has-

**Tablo II.** Çeşitli PSAD eşik değerlerinde hesaplanan duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk gücü yüzde değerleri.

| PSAD Eşik Değeri | Duyarlılık | Özgüllük | PPV  | NPV  | Doğruluk Gücü |
|------------------|------------|----------|------|------|---------------|
| 0.100            | 94.4       | 16.3     | 18.1 | 93.8 | 29.1          |
| 0.110            | 94.4       | 25.0     | 19.8 | 95.8 | 36.4          |
| 0.120            | 88.9       | 34.8     | 21.1 | 94.1 | 43.6          |
| 0.130            | 83.3       | 39.1     | 21.1 | 92.3 | 46.4          |
| 0.140            | 77.8       | 48.9     | 23.0 | 91.8 | 53.6          |
| 0.150            | 72.2       | 50.0     | 22.0 | 90.2 | 53.6          |
| 0.160            | 72.2       | 54.3     | 23.6 | 90.9 | 57.3          |
| 0.170            | 72.2       | 62.0     | 27.1 | 91.9 | 63.6          |
| 0.180            | 66.7       | 64.1     | 26.7 | 90.8 | 64.5          |
| 0.190            | 61.1       | 69.6     | 28.2 | 90.1 | 68.2          |
| 0.200            | 61.1       | 72.8     | 30.6 | 90.5 | 70.9          |

ta grupları ve değerlendirmeye metodları birbirinden farklıdır ve sonuçlarının birbirleriyle kıyaslanması doğru değildir. Bu çalışmalarda çalışma grubunu oluşturan hastaların PSA değerlerinin üst ve alt sınırları homojen değildir. Bazı çalışmalarda hastaların tamamında P Ca, biyopsi ile ekarte edilmemiş, bazılarında ise çalışma gru-

**Tablo III.** Çeşitli PSAD eşik değerlerinde gereksiz biyopsi uygulamasından kurtarılabilecek BPH'lı ve tanıları atlanabilecek P Ca'lı hasta sayıları.

| PSAD Eşik Değeri | Test (+)*    | Test (-)§    | Gerçek (-)¶  | Yalancı (-)# |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                  | Hasta sayısı | Hasta sayısı | Hasta sayısı | Hasta sayısı |
| 0.095            | 98           | 12           | 12-(%13)     | 0-(%0)       |
| 0.110            | 86           | 24           | 23-(%25)     | 1-(%5)       |
| 0.120            | 76           | 34           | 32-(%34)     | 2-(%10)      |
| 0.130            | 71           | 39           | 36-(%39)     | 3-(%16)      |
| 0.140            | 61           | 49           | 45-(%48)     | 4-(%22)      |
| 0.170            | 48           | 62           | 57-(%61)     | 5-(%28)      |
| 0.180            | 45           | 65           | 59-(%64)     | 6-(%33)      |
| 0.200            | 36           | 74           | 67-(%72)     | 7-(%39)      |
| 0.300            | 12           | 98           | 83-(%90)     | 15-(%83)     |

\*PSAD değeri eşik değerin üstünde olan hastalar.  
 § PSAD değeri eşik değerin altında olan hastalar.  
 ¶ Gereksiz biyopsiden kurtarılabilecek BPH'lı hastalar.  
 #Tanıları atlanabilecek P Ca'lı hastalar.)

buna PRM'de kanser lehine bulgular olan hastalar da katılmıştır. Yine uygulanan biyopsi tekniği de tüm bu çalışmalarda benzer değildir. Bazı çalışmalarda sistematik altı kadran biyopsi uygulanırken, bazılarında ise TRUS lezyonlarına yönelik biyopsiler alınmıştır.<sup>23,24,25,26,27,28,29</sup> Biz PRM'lerinde kanser lehine bulgular olan hastaların serum PSA düzeylerinin ve PSAD değerlerinin biyopsi indikasyonu açısından önemlerini kaybettiklerini düşünüyoruz. Bu sebeple çalışmamıza rektal muayene bulgularında kanser şüphesi olan hastaları dahil etmedik ve PSAD'nin PSA'sı yüksek ancak PRM'leri normal olan hasta grubunda değerini araştırdık. Ayrıca, çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tamamında sistematik prostat biyopsisi uygulanarak, BPH-P Ca ayrımı klinik olarak değil histopatolojik olarak yapıldı. Ayrıca tüm prostat volüm ölçümleri TRUS konusunda deneyimli tek bir ürolog tarafından yapıldı. Bu şekilde volüm ölçümlerinde ortaya çıkabilecek değerlendirme farklılıkları en aza indirildi.

Çalışmamızda duyarlılığın %100 olduğu PSAD değeri 0.095 olarak belirlendi. Bu değer biyopsi endikasyonu olarak kabul edilseydi hiçbir kanser hastasını kaçırmamış ve BPH'lı hastaların %13'ünü gereksiz biyopsi uygulamasından kurtarmış olacaktık. Ancak bu %13 hasta için gerçekte kanser olmayan olguların %87'si yine de gereksiz yere biyopsi işlemine maruz kalacaklardı. Eğer PSAD eşik değeri 0.150 olarak kabul edilseydi 5 P Ca'lı (%27.8) ve 46 BPH'lı hastaya (%50) bi-

yopsi yapılmayacaktı. Bu durumda elde edilen duyarlılık %72, özgüllük ise %50 olarak belirlendi. Sonuçta elde edilen özgüllük oldukça yararlı olmakla birlikte, %72'lik bir duyarlılık 0.150'yi tartışmalı bir eşik değer haline getirmektedir. Bizim çalışmamızın sonucunda önerilebilecek en uygun eşik değeri %89 duyarlılık ve %35'lik nisbeten yüksek bir özgüllük sağlayan 0.120 olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak 110 hastalık bir grubun sonuçları ile belli bir eşik değer belirlemenin sakıncalı olabileceğini düşünüyoruz.

## SONUÇ

PRM'leri normal olarak değerlendirilen ancak serum PSA'ları 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda biyopsi kararı verilirken PSAD değerlerinin gözönünde bulundurulması bazı BPH'lı hastaları gereksiz biyopsiden kurtaracaktır. Ancak bu sırada kanser hastalarını atlamamak için kullanılması gereken eşik değer belirlenebilmiş değildir. Elde ettiğimiz bulgular bu hasta grubunda 0.150 PSAD değerinin biyopsi kararını etkileyecek bir eşik değeri olarak alınmaması yönündedir. Daha düşük eşik değerlerinde, PSAD'nin kullanılması kanserli hastaların tanıların atlanmaması açısından daha olumlu sonuçlar vermektedir ancak bu durumda biyopsi yapılacak olan BPH'lı hasta sayısı artmaktadır. Bu da testin yararlılığını düşürmektedir. Güvenilir bir eşik değer belirlenmeden PSAD'nin klinik kullanıma girmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Hara, M., Koyanagi, Y., Inoue, Y., Fukuyama, T.: Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Nippon Hoigaku Zasshi*, 25:322, 1971.
2. Papsidero, I.D., Wang, M.C., Valenzuela, L.A.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*, 40:2428, 1980.
3. Oesterling, J.E.: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 139:766, 1991.
4. Bahnson, R.R.: Elevation of prostate-specific antigen from bacillus Calmette-Guerin-induced granulomatous prostatitis. *J. Urol.*, 146:1368, 1991.

5. Dalton, D.R.: Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*, 33:465, 1989.
6. Hudson, M. A., Bahnson, R. R., Catalona, W. J.: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J. Urol.*, 142:1011, 1994.
7. Arcangeli, C. G., Ornstein, D. K., Keetch, D. W., Andriole, G. L.: Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer The United States Experience. *Urol. Clin. North Am.*, 24:299, 1997.
8. Benson, M. C., Whang, I. S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olson, C. A., Cooner, W.: Prostate-specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J. Urol.*, 147:815, 1992.
9. Benson, M. C., Whang, I. S., Olson, C. A., McMahon, D. J., Cooner, W.: The use of prostate-specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate-specific antigen. *J. Urol.*, 147:817, 1992.
10. Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andrew, R., Fozard, J. L., Walsh, P. C.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *J. A. M. A.*, 267:2215, 1992.
11. Dalkin, B. L., Ahmann, F. R., Kopp, J. B.: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic cancer. *J. Urol.*, 150:1837, 1993.
12. Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., Guess, H. A., Girman, C. J.: Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *J. A. M. A.*, 270:860, 1993.
13. Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., Dahlén, U., Matikainen, M., Cockett, A. T. K., Abrahamsson, P. A., Lilja, H.: Serum prostate specific antigen complexed to  $\alpha$ -1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J. Urol.*, 150:100, 1993.
14. Stenman, U. H., Hakama, M., Knekt, P., Aromaa, A., Leinonen, J.: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with  $\alpha$ -1 antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet*, 344:1594, 1994.
15. Catalona, W. J., Smith, D. S., Wolfert, R. L., Wang, T. J., Rittenhouse, H. G., Ratliff, T. L., Nadler, R. B.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *J. A. M. A.*, 274:1214, 1995.
16. Babaian, R. J., Kojima, M., Ramirez, E. I., Johnston, D. A.: Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer. *J. Urol.*, 156:432, 1996.
17. Wolf, J. M., Boeckman, W., Effert, P. J., Handt, S., Jackse, G.: Clinical use of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in the staging of patients with cancer of the prostate. *Eur. Urol.*, 30:451, 1996.
18. Ukimura, O., Durrani, O., Babaian, R. J.: Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urology*, 50:66, 1997.
19. Ronnett, B.N., Carmichael, M.J., Carter, H.B., Epstein, J.I.: Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels. *J. Urol.*, 150:386, 1993.
20. Gohji, K., Nomi, M., Egawa, S., Morisue, K., Takenaka, A., Okamoto, M., Ohori, M. and Fujii, A.: Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen, its density, and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. *Cancer*, 79:1969, 1997.
21. Stamey, T. A., Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., Freiha, F. S., Redwine, E.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N. Engl. J. Med.*, 317:909, 1987.
22. Stamey, T. A., McNeal J. E.: Adenocarcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology, Edited by Walsh, P. C., Retik, A. B., Stamey, T. A., Vaughan, E. D. Jr. Philadelphia: W. B. Saunders Co. Vol. 2, chapt. 29, pp 1159-1221, 1992.
23. Seaman, E., Whang, M., Olsson C. A., Katz, A., Cooner, W. H., Benson, M. C.: PSA density (PSAD): role in patient evaluation and management. *Urol. Clin. North Am.*, 20:653, 1993.
24. Bazinet, M., Meshref, A. A., Trudel, C., Aronson, S., Peloquin, F., Nachabe, M., Begin, L. R., Elhilali, M.M.: Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for the early detection of prostatic carcinoma. *Urology*, 43:44, 1994.
25. Brawer, M. K., Aramburu, E. A. G., Chen, G. L., Preston, S. D., Ellis, W. J.: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 150:369, 1993.
26. Catalona, W. J., Richie, J. P., deKernion, J. B., Ahmann, F. R., Ratliff, T. L., Dalkin, B. L., Kavoussi, L. R., MacFarlane, M. T., Southwick, P. C.: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J. Urol.*, 152:2031, 1994.
27. Lee, C. T., Oesterling, J. E.: Prostate-specific antigen and cancer assesment. In: Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia, Edited by Kirby, R., McConnell, J. D., Fitzpatrick, J. M., Roehrborn, C. G., Boyle, P. Oxford: Isis Medical Media Ltd. chapt. 14, pp 155-172, 1996.
28. Gohji, K., Nomi, M., Egawa, S., Morisue, K., Takenaka, A., Okamoto, M., Ohori, M. and Fujii, A.: Detection of prostate carcinoma using prostate specific antigen, its density, and the density of the transition zone in Japanese men with intermediate serum prostate specific antigen concentrations. *Cancer*, 79:1969, 1997.
29. Mettlin, C., Littrup, P. J., Kane, A. R., Murphy, G. P., Lee, F., Chesley, A., Badalament, R., Mostofi, F., K.: Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density and PSA change. *Cancer*, 74:1615, 1994.