

PROSTAT KANSERİ TANISINDA TRANSİZYONEL ZON PSA DANSİTESİNİN DEĞERİ

THE VALUE OF TRANSITIONAL ZONE PSA DENSITY IN THE DIAGNOSIS OF THE PROSTATIC CARCINOMA

SÖNMEZ C., GÜNEY S., ARISAN S., DALKILIÇ A., ÇAŞKURLU T., ERGENEKON E.
Şişli Etfal Hastanesi I. Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

PSA, prostat kanseri tanısında en önemli tümör belirleyicisidir. Ancak en yaygın olan 4 ng/ml eşik değeri kullanıldığında, yapılan biyopsilerin yaklaşık 2/3'ü negatiftir. PSA'nın prostat kanseri tanısındaki etkinliğini arttırmaya yönelik çalışmalar devam etmekte olup, biz de çalışmamızda serum PSA seviyeleri 4-10 ng/ml arasında olan hasta popülasyonunda prostat kanseri tanısında, transizyonel zon PSA dansitesi etkinliğini, PSA ve PSA dansitesi ile karşılaştırdık.

Ocak 1998 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında, parmakla rektal muayeneleri normal ve PSA değerleri 4.0-10.0 ng/ml olan 46 hastaya, prostat ve transizyonel zon hacimleri transrektal ultrason ile belirlendikten sonra sistemik prostat biyopsileri uygulanmıştır. Transizyonel zon PSA dansitesi, PSA değeri transizyonel zon hacmine bölünerek hesaplanmış ve PSA ve PSA dansitesi ile karşılaştırılmıştır.

46 hastanın 6'sında (%13) prostat kanseri tespit edilmiştir. BPH ve prostat kanserli hastalarda, ortalama total prostat PSA dansitesi±standart sapma değerleri sırasıyla; 0.11 ± 0.05 ve 0.17 ± 0.08 ng/ml/cc olarak saptanırken, ortalama transizyonel zon PSA dansitesi ise sırasıyla 0.19 ± 0.13 ve 0.33 ± 0.16 ng/ml/cc olarak bulunmuştur ($p<0.05$). PSA dansitesi eşik değeri olarak 0.15 ng/ml/cc kullanıldığında, kanserlerin %50'si atlanırken, transizyonel zon PSA dansitesi eşik değeri olarak 0.3 ng/ml/cc kullanıldığında ise kanserli hastaların %33.3'ü atlanabilmektedir. Prostat kanseri tanısında 0.3 ng/ml/cc eşik değerinde transizyonel zon PSA dansitesinin sensitivitesi %66.7, spesifitesi ise %90 olarak saptanmıştır.

PSA seviyeleri 4.0 ile 10.0 ng/ml arasında olan hastalarda kanser tanısında transizyonel zon PSA dansitesi, PSA ve PSA dansitesinden daha spesifiktir. Daha büyük prospektif çalışmalarla da desteklendiğinde, transizyonel zon PSA dansitesi, PSA seviyeleri 4-10 ng/ml arasında olan hastaların tanısında ürologlar için rutin bir tanı aracı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: PSA Dansitesi, Transizyonel zon PSA dansitesi, Prostat kanseri

ABSTRACT

PSA is the most important tumor marker for the diagnosis of prostatic carcinoma. If 4.0 ng/ml, which is the widely accepted cut-off value, is used, 2/3 of the biopsies are negative. The cases in which the serum PSA is detectable are those "diagnostic gray area of PSA" values between 4.0 and 10 ng/ml. The efforts for increasing the diagnostic value of the PSA for the prostatic carcinoma are currently going on. In this study we compared transitional zone PSA density with the PSA and PSA density in a group of patients in whom serum PSA values are between 4.0-10 ng/ml.

Between January 1998 and May 1999, 46 patients in whom digital rectal examination are normal and PSA values between 4.0-10 ng/ml, underwent systematical prostate biopsies following prostate and transitional zone volume measurements with transrectal ultrasound.

In 6 of 46 patients (13%) prostate cancer was found. In patients with BPH and prostate cancer, the average PSA density values were 0.11 ± 0.05 and 0.17 ± 0.08 ng/ml/cc respectively where the same measurements for the average transitional zone PSA density were 0.19 ± 0.13 and 0.33 ± 0.16 respectively ($p<0.05$). If the cut-off value of PSA density is taken as 0.15 ng/ml/cc 50% of the cancers are missed. The sensitivity and specificity of transitional zone PSA density of the cut-off value of 0.3 ng/ml/cc was found 66.7% and 90% respectively.

In patients with a PSA value 4.0 and 10 ng/ml, the transitional zone PSA density is more specific than PSA and PSA density. When supported with prospective studies in larger series, the transitional zone PSA density can be a useful in prostate cancer.

Key Words: PSA density Transitional zone PSA density, Prostate cancer

GİRİŞ

Prostat kanseri ileri yaş erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, yine hastalığa bağlı ölümlerde de bu popülasyonda ön sıralarda yer alır. Prostat kanserinin bir özelliği de ilerleyen yaşla birlikte insidansının belirgin ölçüde artmasıdır. Yaşlı popülasyonun çok olduğu ülkelerde prostat kanseri insidansı ve buna bağlı ölümlerin yüksek olacağı düşünülürse, bunun oluşturacağı ekonomik yükün önemi göz ardı edilemeyecektir. Ayrıca günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşlı popülasyonun arttığı göz önüne alınırsa, prostat kanseri ve ona bağlı sorunların gelecekte de önemini koruyacağını söylemek yanlış olmayacaktır.

Hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için erken dönemde tanısının konulması gereklidir. Bazı tetkiklerle prostat kanserinin tanısını yüksek oranlarda koymak mümkündür. Bu incelemelerin en önemli dezavantajı çoğu kez klinik olarak önemsiz kanserleri ortaya çıkarmasıdır.

PSA hiç şüphesiz prostat kanseri tanısında en önemli serum markeri olarak klinik yararlılığını kanıtlamıştır. Fakat yine de PSA'nın sensitivite ve spesifitesi, onu prostat kanserinde kusursuz bir marker yapacak kadar yüksek değildir. Prostat adenokarsinomu yokluğunda, PSA yükselmesine neden olabilecek önemli faktörler olarak prostat hacmi ve yaş gösterilmiştir. Bundan dolayı, serum PSA'nın spesifitesini artırabilmek ve BPH'a bağlı PSA salınımını ayarlayabilmek için, serum PSA konsantrasyonunun prostat hacmine bölünmesiyle elde edilen PSA dansitesi kavramı ortaya atılmıştır. PSA dansitesi özellikle, BPH ve prostat kanseri ayırımının en zor olduğu, 4.0 ile 10.0 ng/ml PSA seviyeleri olan hastalarda çalışılmıştır. Bazı araştırmacılar, prostat kanseri tanısında PSA sensitivitesini artırmada PSA dansitesinin önemini belirtmişlerdir. Fakat, bunun tam aksini iddia eden çalışmaların varlığı da, PSA dansitesinin klinik kullanımını kısıtlamıştır. PSA dansitesinin kesinliğini kısıtlayan faktörlerin başında, transrektal ultrasonla prostat hacim ölçümlerinin zorluğu, yaşla birlikte PSA dansitesinde görülen farklılıklar ve BPH'da glanduler ve stromal komponentlerin dağılımının değişken olması sayılabilir.

Özellikle tanısal gri zon olarak kabul edilen 4.0-10.0 ng/ml arası PSA düzeyleri olan hastalar başta olmak üzere prostat kanseri tanısında PSA ve PSA dansitesi dışında, yaşa bağımlı PSA, PSA hızı ve serbest PSA gibi tanı modaliteleri de ortaya atılmıştır. Ancak serbest PSA yüzdesi dışındakilerin klinik kullanıma girmesini destekleyecek yönde geniş prospektif çalışmaların sonuçları başarısız olmuştur.

Prostatan seruma olan PSA sızıntısının büyük çoğunluğu transizyonel zon kaynaklıdır ve BPH tamamıyla transizyonel zon hiperplazisi sonucu oluşur. İlk olarak Kalish ve arkadaşları, transizyonel zon PSA dansitesi kavramını ortaya atıp, PSA seviyeleri 4.0-10.0 ng/ml arasında değişen ve sonografik olarak şüpheli alanlardan biyopsi yapılan 59 hastada prostat kanseri tanısında, transizyonel zon PSA dansitesinin total prostat PSA dansitesinden daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda, PSA seviyeleri 4.0 ile 10.0 ng/ml arasında değişen, parmakla rektal muayenesi normal olan ve transrektal olarak sistemik prostat biyopsisi uyguladığımız 46 hastada, transizyonel zon PSA dansitesini, PSA ve PSA dansitesi ile karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1998 ile Mayıs 1999 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 46 erkek hastaya prostat kanseri tanısı için, transrektal ultrason kılavuzluğunda prostat biyopsisi uygulanmıştır. Parmakla rektal muayenesi normal, serum PSA seviyesi 4.0 ile 10.0 ng/ml arasında olan hastalar çalışmaya alındı.

Hasta yaşları 53-70 arasındaydı (ort.63.4). Hastalara parmakla rektal muayene, aynı doktor tarafından yapılmıştır. Sonuçlar normal ve anormal olarak değerlendirilirken, hiperplazi bulguları normal olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya parmakla rektal muayenesi normal olarak değerlendirilen hastalar dahil edilmiştir.

Transrektal ultrasonografi ve prostat biyopsileri, aynı radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Aksiyel planda tüm prostatın ve transizyonel zonun en geniş transvers çapları ölçüldü. Taki-ben sagittal planda her iki yan loblar tarandı ve median hatta kraniokaudal ve anteroposterior en geniş çaplar ölçüldü, bu ölçümler transizyonel zon için de yapıldı. Bu kesitle prostatın ve tran-

sizyonel zonun en geniş longitudinal çapları da ölçülmüş oldu.

Total prostat hacmi ve transizyonel zon hacmi, prolate ellipsoid formül ile hesaplandı. ($\pi/6 \times$ longitudinal çap $\times$ transvers çap $\times$ anteroposterior çap).

PSA dansitesi, serum PSA değeri prostat hacmine bölünerek; transizyonel zon dansitesi ise, serum PSA değeri transizyonel zon hacmine bölünerek bulundu.

Biyopsi örnekleri aynı patolog tarafından değerlendirildi. Çalışmada, prostatik intraepitelyal neoplazi ve atipik glandlar benign olarak kabul edildi.

İstatistiksel karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Prostat kanserli ve BPH'lı hastalar arasında, PSA dansitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. (0.17 ile 0.11 ng/ml/cc, $p=0.0745$) (Tablo 1) Prostat kanserli 6 hastanın, 5'inde (%83.3) PSA dansitesi 0.10 ng/ml/cc ve üstünde, 4'ünde (%66.6) 0.15 ng/ml/cc ve üstünde bulunmuştur (Tablo2).

	BPH	Prostat Ca	P değeri
Hasta sayısı	40	6	
Ort. PSA dansitesi± SS (ng/ml/cc)			
Total prostat	0.11±0.05	0.17±0.08	0.0745
Transizyonel zon*	0.19±0.13	0.33±0.16	0.0427

Tablo 1. BPH ve prostat kanserli hastalarda total prostat ve transizyonel zon dansitesi (* $p < 0.05$)

	BPH	Prostat Ca	P değeri
Hasta sayısı	20	4	
Ort. PSA dansitesi± SS (ng/ml/cc)			
Total prostat	0.13±0.02	0.16±0.03	0.0781
Transizyonel zon*	0.20±0.06	0.34±0.1	0.0127
Hasta sayısı / (ng/ml/cc)			
Transizyonel zon PSA dansitesi toplam sayı (%)			
0.30'dan fazla	1/20 (%5)	3/4 (%75)	
0.30'dan az	19/20 (%95)	1/4 (%25)	

Tablo 2. PSA dansitesi 0.10 ile 0.20 ng/ml/cc arasında olan hastalarda transizyonel zon PSA dansitesi, sensitivitesi, spesifitesi (* $p < 0.05$)

Prostat kanserli hastalar göz önüne alınırsa, 0.10 ng/ml/cc PSA dansitesi eşik değeri olarak kabul edildiğinde, sensitivite %83.3'lere kadar yükselirken, spesifite ancak %42.5'de kalmıştır. PSA dansitesi eşik değeri 0.15 ng/ml/cc kabul edilirse; sensitivite %66.7 ve spesifite %77.5 bulunmuştur. 0.15 ng/ml/cc PSA dansitesi eşik değeri olarak kullandığında, kanserlerin %33.3'ünü kaçırırken, %60'lara yakın oranda gereksiz biyopsiler uygulanmak zorunda kalmıştır.

Prostat kanserli hastaların ortalama transizyonel zon PSA dansiteleri, BPH'lı hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksektir. (0.33 ile 0.19, $p=0.0427$) PSA transizyonel zon dansiteleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur (Tablo 1).

Bu değerler, ROC eğrisi ile birlikte değerlendirildiğinde, transizyonel zon PSA dansitesi için 0.30 ng/ml/cc eşik değeri olarak kabul edildi. Bu eşik değere göre, transizyonel zon PSA dansitesinin kanser tanısında sensitivitesi %66.7, spesifitesi ise %90 olarak bulundu.

PSA dansitesi 0.10 ile 0.20 arasında olan prostat kanserli hastalarda, transizyonel zon değerleri ortalaması 0.34 ng/ml/cc'dir. Yine sınırdaki PSA dansite değerleri olan BPH grubunda ise, transizyonel zon değerleri tamamıyla normal sınırlar içindedir (ortalama 0.20 ng/ml/cc). Bu PSA dansite sınırları içinde (0.10 ile 0.20 ng/ml/cc) BPH'lı hastalardan sadece 1'inde (%5) transizyonel zon değeri 0.30 ng/ml/cc üstünde saptanırken; kanserli hastalardan 1'inde (%25) ise transizyonel zon değeri 0.30 ng/ml/cc'nin altında bulunmuştur (Tablo 2).

46 hastada kullanılan 0.3 ng/ml/cc'lik transizyonel zon PSA dansitesi eşik değeri, biyopsi sayısını (46 vakanın 38'i) %80 oranında azaltırken, 6 kanserin 4'ünü (%66.6) saptayabilmektedir. 0.15 ng/ml/cc PSA dansitesi eşik değeri, biyopsi sayısını (46 vakanın 37'sini) %80 oranında azaltırken, 6 kanserin 3'ünü (%50) tespit edebilmektedir.

TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomu tanısında en önemli tümör markeri PSA'dır. PSA'nın tanı alanındaki etkileyici sonuçlarına rağmen gereksiz yere yapılan biyopsi sayısının azımsanamayacak kadar çok olduğu bir gerçektir. En yaygın olan 4.0 ng/

ml eşik değeri kullanıldığında biyopsilerin yaklaşık olarak üçte ikisi negatiftir. PSA'nın bu husustaki eksikliği bilindiği için, kanser tanısındaki doğruluğunu artırmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Serum PSA değerlendirilmesinin en incelikli olduğu vakalar, PSA'nın tanısal gri alanı kabul edilen 4.0 ile 10.0 ng/ml arasında değerleri olanlardır. Bu hedefe ulaşmak için yaşa bağımlı referans aralıkları, PSA hızı, isoformları ve dansitesi gibi çeşitli PSA modaliteleri araştırılmıştır.

PSA dansitesi ilk olarak Benson ve arkadaşları tarafından, normal parmakla rektal muayenesi ve transrektal ultrason bulguları olan, PSA'sı 4.1-10.0 ng/ml hasta grubunda, benign ve malign prostat hastalığının ayırımında yardımcı bir yöntem olarak sunulmuştur¹. Aslında ürologların büyük bir kısmı, serum PSA düzeyi 10 ng/ml'yi aşan hastalara sistemik prostat biyopsisi yapılması konusunda hemfikirdirler. Ancak, serum PSA düzeyleri gri alanda (4-10 ng/ml) olan, parmakla rektal muayenesi ve transrektal ultrason bulguları normal bulunan hastaların değerlendirilmesi hem karışık, hem de tartışmalıdır.

Son zamanlarda, transizyonel zon hacmine göre ayarlanmış serum PSA'sı gündeme getirilmiştir. PSA'sı 4.0-10.0 ng/ml arasında olan hastalarda, transizyonel zon PSA dansitesinin, biyopsi endikasyonu için, total prostat dansitesine göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir². Çalışmamız transizyonel zon PSA dansitesinin önemini tespit etmiştir. Parmakla rektal muayenesi normal, PSA değerleri gri alanda olan hastalarda kanseri benign hastalıktan ayırmada, PSA-transizyonel zon PSA'dan daha spesifik bulunmuştur. İstatistiksel olarak fark anlamlı değilse de, ROC eğrilerinde, PSA-transizyonel zon eğiminin altındaki alan, PSA dansitesindekinden daha büyüktür.

PSA ile zonal volüm arasındaki ilişkiler; serum PSA seviyesinin en önemli göstergesinin total prostat hacmi değil; transizyonel zon hacmi, özellikle de transizyonel zon epitel hacmi olduğunu göstermiştir³.

Kalish ve arkadaşları ilk olarak, orta derece (4-10 ng/ml) PSA değerleri olan hastaların ayırımında, transizyonel zon PSA'sının PSA ve PSA dansitesinden daha spesifik olduğunu belirtmişlerdir². Kurita ve Zlotta, transizyonel zon PSA'sı-

sının PSA ve PSA dansitesine üstünlüğünü tespit etmişlerdir⁴. Sonuçlarımız, bu çalışmacıların sonuçlarına paralellik göstererek, transizyonel zon PSA dansitesinin, PSA ve PSA dansitesine göre daha duyarlı olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Farklı boyutlarda prostatlar için aynı biyopsi metodlarının kullanılması, değişik kanser oranlarının saptanmasına neden olacaktır ve böylece total prostatın ve transizyonel zon dansitesinin prediktif değerleri değişebilecektir. Hacim hesaplamada değişik formüllerin kullanılması da, PSA dansitesi ve transizyonel zon PSA dansitesinde farklı değerler hesaplanmasına neden olabilir. Çalışmamızda; hacim hesaplamalarında, üç boyutun ölçüldüğü eliptik hacim formülü kullanıldı. İfade edilen, prostat hacim ölçümlerindeki formül çeşitlilikleri ve biyopsi yöntemlerindeki farklılıklar, sonuçlar üzerinde bir takım değişikliklere neden olabilirler.

Kurita ve arkadaşları, eğer PSA transizyonel zon dansitesi tek yöntem olarak kullanılacaksa en uygun eşik değerinin 0.3 ng/ml/cc olacağını bildirmişlerdir⁸. Zlotta ve arkadaşları ise 0.35'i eşik değeri olarak kullanarak, PSA transizyonel zon dansitesinin sensitivitesi ve spesifitesini sırayla %94 ve %89 olarak bildirmişlerdir⁵. Çalışmamızda kullanılan 0.3ng/ml/cc eşik değeri ile biyopsi sayısı %80 oranında (46 vakada 38) azaltılırken, kanserlerin %66.6'sı (6 vakadan 4'ü) tespit edilebilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre optimal eşik değeri 0.3 ng/ml/cc'dir. Fakat unutulmaması gereken nokta, PSA transizyonel zon dansitesinin kullanılmasının amacının, tüm hasta nüfusunu biyopsiye maruz bırakmadan, klinik olarak önemli kanserlerin tanısının konulmasıdır. Kesin eşik değerinin tespiti için, klinik olarak önemli kanserler önemsiz olanlardan, radikal prostatektomiden elde edilen prostat materyalinin histolojik incelenmesi ile ayırt edilmelidir. Schulman ve arkadaşlarının, PSA'sı 4.1 ile 10.0 ng/ml arasında olan 162 hastayı kapsayan çalışmasında, 0.35 ng/ml/cc'lik eşik değeri ile PSA transizyonel zon dansitesinin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla, %93.75 ve %90 gibi yüksek değerlere ulaşmıştır⁵. Çalışmamızda, 0.3 ng/ml/cc eşik değeri ile PSA transizyonel zon dansitesinin sensitivitesi %66.7, spesifitesi ise %90 olarak bulundu.

Djavan, PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında olan 559 hastayı içeren çalışmasında, transizyonel zon PSA dansitesini ve serbest PSA'yı, prostat kanseri tanısında en yararlı ve önemli tanı modaliteleri olarak bulmuştur. Bu çalışmada, 0.25 ng/ml/cc'lik transizyonel zon PSA dansitesi eşik değeri ile; diğer bütün PSA parametreleri kıyaslandığında; en düşük gereksiz biyopsi oranı ve (%47 PSA-TZ spesifitesi) %95 sensitivite değerleri tespit edilmiştir. Çalışmamızda, 0.20 ng/ml/cc eşik değeri ile PSA-TZ sensitivitesi %83.3, spesifitesi ise %67.5 olarak tespit edilmiştir. Son çalışmalar sonucu, 30 cc üstü prostatlarda PSA-TZ'nin; 30cc'nin altında prostatlarda ise serbest PSA yüzdesinin daha etkili olduğu ve bu iki modalitenin birlikte kullanımının prostat kanseri tespitini daha da artıracak iddia edilmektedir⁶. Çalışmamızda, prostat hacmi ile transizyonel zon PSA dansitesinin etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanamamıştır.

Çalışmamızdaki sonuçların da gösterdiği gibi, son çalışmalarda PSA transizyonel zon dansitesinin, prostat kanseri tanısında PSA dansitesinden daha iyi bir modalite olduğu tespit edilmektedir. PSA-TZ'nin PSA dansitesi üzerindeki bu üstünlüğünü Hammerer açıklamaya çalışmıştır. Hammerer, serum PSA düzeyleri ile prostat glandüler zonları arasında en güçlü bağlantının transizyonel zonda olduğunu ve prostattan seruma PSA sızıntısının çoğunun transizyonel zon kaynaklı olduğunu göstermiştir⁷. Aynı zamanda, transizyonel zon hacminin BPH nedeniyle en büyük değişiklikleri gösterdiğini de tespit etmişlerdir.

Transizyonel zon PSA dansitesinin, total prostat PSA dansitesine üstünlüğünün diğer bir sebebi, transrektal ultrason ölçüm hatalarıdır. Prolate elipsoid formülün, prostat hacmini %10 daha düşük ölçtüğü saptanmıştır. Craniocaudal (longitudinal) mesafenin ölçümünde en önemli nokta, bezin apeksinde bulunan hipoeoik üçgenidir, bu oluşum nedeniyle ölçümlerde %10-20 arası hata oluşur. Transizyonel zon ölçüm teknik-

leri iyi şekilde tarif edilse de, ölçümler rutin uygulamada ürologlar tarafından yapılmadığı için, eğer transizyonel zon PSA dansitesi prediktif değeri rutin kullanımda geçerli kabul edilirse, gelecekte bu ölçümler için klinikler arası bir konsensus mutlaka sağlanmalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, transizyonel zon PSA dansitesinin, serbest PSA yüzdesi haricinde, diğer PSA parametrelerinden daha üstün olduğunu göstermiştir. Prostat kanseri tanısını koyarken gereksiz biyopsileri azaltmak için, transizyonel zon PSA dansitesi tek başına veya serbest PSA ile birlikte gelecekte prostat kanseri tanısında önemli bir tanı modalitesi olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- **Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH:** 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.
- 2- **Kalish J, Cooner WH, Graham SD, et al:** Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology. 43:601, 1994.
- 3- **Lepor H, Wang B, Shapiro E:** Relationship between prostatic epithelial volume and serum PSA levels. Urology. 44:199, 1994.
- 4- **Krurita Y, Ushiyama T, Suzuki K, et al:** PSA value adjusted for the transition zone volume in the diagnosis of prostate cancer. Int J Urol. 3:367, 1996.
- 5- **Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, et al:** Prostate specific antigen density of transition zone: A new effective parameter for prostate cancer prediction. J Urol. 157: 1315, 1997.
- 6- **Djavan B, Zlotta AR, Byttemier G, et al:** Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. J Urol. 160: 411-418, 1998.
- 7- **Hammarer PG, McNeal JE, Stamey TA:** Correlation between serum PSA levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. J Urol. 153: 111, 1995.