

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI PATOLOJİK EVRENİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERBEST/TOTAL PSA ORANININ ETKİNLİĞİ THE EFFECTIVENESS OF FREE/TOTAL PSA RATIO IN EVALUATION OF PATHOLOGICAL STAGE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

ÖZER G.*, ALTINEL M.*, KARATAŞ B.*, AYDOĞ G.***, YAZICIOĞLU A.*, GÖNENÇ F.*

* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

** Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, ANKARA

ABSTRACT

Objectives: Prostate cancer must be organ-confined to achieve the best results in radical prostatectomy. This study has been designed to investigate the relation of pre-operative free/total PSA ratio with the post-operative pathologic features (stage, surgical margin positivity, seminal vesicle involvement, perineural invasion, multifocality).

Materials and Methods: 46 patients who have undergone radical prostatectomy for prostate cancer between 1998 and 2002 have been retrospectively analyzed. The pathologic evaluation has revealed that 34 (73.9%) cases were organ confined, 12 (26.1%) cases had extraprostatic extension and surgical margins were positive in 7 (15.2%) cases. Seminal vesicle involvement was observed in 7 (15.2%) cases and in 39 (84.8%) cases the seminal vesicles were not involved. Perineural invasion was encountered in 19 (41.3%) cases. The efficiency of pre-operative free/total PSA in predicting the post-operative pathologic features in the above mentioned group of patients has been investigated in this study.

Results: The relation of pre-operative free/total PSA with the pathological stage of the tumor has been found to be statistically insignificant ($p>0.05$). No correlation has been found between the pre-operative free/total PSA ratio and seminal vesicle involvement, neural invasion status, multifocality and surgical margin positivity ($p>0.05$ for all of the variables). It was clear that the patients having relatively lower Gleason scores, namely 2-4, 5-6 and 7, had lower pathological stages but the difference was not statistically significant due to the inadequate number of patients having higher Gleason scores of 8-10.

Conclusion: It has been well documented before that PSA and pre-operative Gleason score at biopsy are efficient parameters in predicting the pathological features. This study has revealed that pre-operative free/total PSA does not provide any additional information to the cumulated data in predicting the pathological stage and pathological features.

Key Words: Prostate cancer, Radical Prostatectomy, PSA

ÖZET

Prostat kanserinde sık uygulanan bir tedavi seçeneği olan Radikal prostatektomide (RP), tedavinin etkinliğinin en üst düzeyde olabilmesi için kanser prostata sınırlı olmalıdır. Bu çalışmayla, operasyon öncesi klinik verilerden free/total PSA oranının operasyon sonrası saptanan patolojik özelliklerin (evre, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül tutulumu, perinöral invazyon, multifokalite) ilişkisi araştırılmıştır.

1998-2002 yılları arasında lokalize prostat kanseri tanısıyla RP yapılmış 46 vaka retrospektif olarak incelenmiştir. Patolojik inceleme sonrası 34 (%73,9) vakanın organa sınırlı olduğu, 12 (%26,1) vakanın ekstraprostatik yayılımı olduğu saptanmış, 7 (%15,2) vakada cerrahi sınır pozitifliği bulunmuştur. Seminal veziküller hastaların 7 (%15,2)'sinde tutulmuş, 39 (%84,8)'inde tutulmamıştır. Hastaların 19 (%41,3)'ünde perinöral invazyon mevcutken, 27 (%58,7)'sinde perinöral invazyon tespit edilmemiştir. Bu belirtilen özelliklere sahip hasta grubunda preoperatif parametrelerden free/total PSA oranının bu patolojik özellikleri belirlemedeki etkinliği araştırılmıştır.

Ameliyat öncesi s/t PSA değerlerinin tümörün ekstrakapsüler yayılımını tespit etmede istatistiksel değeri olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Kötü prognostik kriter olabilecek seminal vezikül tutulumu, perinöral invazyon mevcudiyeti, multifokalite ve cerrahi sınır pozitifliği ile ameliyat öncesi s/t PSA oranı arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir (tüm değişkenler için $p>0.05$). İğne biyopsisinde Gleason skoru 2-4, 5-6 ve 7 olan hastaların Gleason skoru 8-10 olan hastalara göre daha düşük patolojik evreye sahip oldukları görülmüş, ama yüksek skora sahip hasta sayısı istatistik için yeterli olmadığından fark gösterilememiştir.

PSA ve iğne biyopsisinde saptanan Gleason skorunun patolojik evrenin tespitinde etkin parametreler olduğu önceki yayınlarda saptanmıştır. Bu çalışmada ise serbest/total PSA değerlerinin tümörün patolojik özelliklerinin belirlemede etkin olmadığı, elimizdeki parametrelere ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Radikal Prostatektomi, PSA

Dergiyeye Geliş Tarihi: 13.01.2003

Yayına Kabul Tarihi: 26.06.2003 (Düzeltilmiş hali ile)

GİRİŞ

Prostat Spesifik Antijen (PSA) prostat kanserinin erken tanısında, evrelendirilmesinde ve hastaların takibinde yaygın olarak kullanılan önemli bir tümör belirleyicisidir¹. Bu belirleyicinin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmak için kullanılan birçok parametreden biri de serbest/total PSA (s/t PSA) oranıdır. Birçok çalışmada, prostat kanserinin benin prostat hiperplazisinden (BPH) ayrılmasında s/t PSA oranının kullanılmasının total PSA'nın özgüllüğünü arttırdığı gösterilmiştir²⁻⁶. s/t PSA oranının prognostik değeri ve patolojik evreyi saptamadaki etkinliği üzerinde ise hala fikir birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalarda s/t PSA oranının düşük olmasının daha agresif patolojik özelliklerle korelasyon gösterdiği öne sürülmüşse de, bu oranın tümörün davranışıyla ilgili olmadığını belirten birçok makale mevcuttur ve bu konu tartışmalı olmaya devam etmektedir⁷⁻¹⁷.

Küratif olan cerrahi tedavinin etkin olabilmesi için prostat kanserinin organa sınırlı olması gereklidir; uzun dönem prognoz ve en rasyonel tedavinin belirlenmesi, tedaviden önce hastalığın evresinin ve grade'inin tam olarak belirlenmesine bağlıdır ve ne yazık ki bu parametrelerin kesin tedaviden önce net olarak bilinmesi mümkün değildir¹⁸. Lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi adayı olan hastalarda total PSA, dijital rektal muayene ve biyopside belirlenen Gleason skorunun kombine edilmesinin patolojik evreyi büyük bir doğrulukla belirleyebildiği gösterilmiştir¹⁹. Bu çalışmada, s/t PSA oranının bu parametrelere ek bir katkısının olup olmadığı ve radikal prostatektomi sonrası saptanan patolojik özelliklerini belirlemedeki etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Mart 1998-Haziran 2002 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal retropubik prostatektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanan 46 erkek hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalarda prostat kanseri tanısı transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi ile koyulmuştur. Hiçbir hastanın klinik ve radyolojik incelemelerinde metastaz yönünde bir bulguya rastlanmamıştır. Hiçbir hastaya preoperatif dönemde hormonal tedavi veya radyoterapi uygulanmamıştır. Tüm hastaların

pre-operatif dönemde total PSA, serbest PSA ve s/t PSA oranları çalışılmıştır. Kan örneklerinin alınmasından önce, PSA değerlerini etkileyebilecek manipülasyonlar (DRE, TRUS) yapılmamıştır.

Cerrahi spesimenlerin incelenmesinde Stanford protokolü kullanılmıştır²⁰. Yüzey işaretlemesi ve fiksasyonu takiben prostat 3mm'lik bloklara ayrılmış ve parafine gömülmüştür. İnce kesitler alınmış ve hematoksilen-eosin ile boyanarak incelenmiştir. Prostat kapsülü tutulumu olmayan hastalar organa sınırlı (OS) olarak kabul edilmiştir. Kanser prostat kapsülünü aştığı vakalar kapsüler penetrasyon (KP+), seminal vezikülün musküler duvarının infiltre edildiği vakalar seminal vezikül tutulumu (SV+) olarak sınıflandırılmıştır. Pelvik lenf nodlarında tümör hücrelerinin varlığı, lenf nodu tutulumu olarak tanımlanmıştır (LN+). Cerrahi sınırda tümör hücrelerinin mevcudiyeti cerrahi sınır pozitifliği (CS+) olarak kabul edilmiştir. Tümör grade'lerinin belirlenmesinde Gleason grade'leme sistemi, klinik ve patolojik evrelemede TNM evreleme sistemi kullanılmıştır^{21,22}.

Serum PSA ölçümleri cerrahiden önce çift-monoklonal-antikor immünoradyometrik ölçüm (Tandem ve Tandem-free, Hybritech, Belçika) metodu ile yapılmıştır. PSA ve fPSA değerleri aynı kan örneğinden çalışılmıştır.

Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde ticari Windows için SPSS® versiyon 9.1.1 kullanılmıştır. Parametrik değerlerin analizinde Student's T test, non-parametrik değerlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. 0.05'-den düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 46 hastanın ortalama yaşı 65.3±6.27 (51-75 arası) olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun ortalama total PSA değeri 12.6±14.84 ng/mL, s/t PSA oranı %17±15 olmuştur. Radikal prostatektomi materyallerinin incelenmesinde median tümör volümü 4.1mL (1.6-8.3 mL arası) olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortalama takip süresi 21.9±13.4 aydır. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Prostat kanseri organa sınırlı olan ve olmayan hastalardaki total PSA ve biyopsi Gleason skoru değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. TPSA değeri organa sınırlı olan ve olmayan hastalarda sırasıyla 10.9 ± 4.55 ve 16.1 ± 5.57 ng/mL ($p < 0.05$) olmuştur. Biyopsi Gleason grade'i organa sınırlı olan hastalarda 4.2 ± 1.5 ng/mL, organa sınırlı olmayanlarda 6.3 ± 0.98 ng/mL olarak hesaplanmıştır ($p < 0.05$).

Özellikler	Hasta	
	n	%
Klinik Evre		
T1c	30	65.2
T2a-T2b	16	34.8
Pre-operatif Gleason Skoru		
2-4	15	32.6
5-7	30	65.2
8-10	1	2.2
Total PSA		
<4 ng/mL	4	8.7
4.1-10 ng/mL	26	56.6
10.1-20 ng/mL	10	21.2
>20.1 nm/mL	6	13
Patolojik Evre		
Organa Sınırlı (OS)	34	73.9
Kapsüler Penetrasyon (KP+)	5	10.8
Kapsüler Penetr.+Cerrahi sınır pozitifliği	7	15.2
Seminal Vezikül Tutulumu (SV+)	7	15.2
Lenf Nodu Tutulumu (LN+)	1	2.1
Perinöral invazyon	19	41.3
Multifokalite	18	39.1

Tablo I. Lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi yapılan 46 hastanın özellikleri

	Total PSA	Gleason Grade
Organa Sınırlı ($\leq T2$)	n=34 10.9 ± 4.55	n=34 4.2 ± 1.5
Organa Sınırlı olmayan ($> T3$)	n=12 16.1 ± 5.57	n=12 6.3 ± 0.98
P değeri	P=0.032	P=0.044

Tablo II. Patolojik evreye göre total PSA ve Gleason grade değerleri

Ekstrakapsüler yayılımı olan ve olmayan hastalarda s/t PSA oranı sırasıyla $\%18.6 \pm 6.8$ ve $\%21.3 \pm 9.3$ olarak bulunmuştur. s/t PSA oranının tümörün ekstrakapsüler yayılımını tespit etmede istatistiksel olarak anlamlı değeri bulunmamıştır ($p > 0.05$). Cerrahi sınır tutulumu olan ve olmayan

hastalarda s/t PSA oranı sırasıyla $\%18.1 \pm 4.2$ ve $\%19.5 \pm 6.1$ hesaplanmıştır. İki değer arasında istatistiksel bir fark yoktur ($p > 0.05$). Seminal vezikül tutulumu olan ve olmayan hastaların s/t PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (sırasıyla $\%18.6 \pm 6.1$ ve $\%15.2 \pm 2.8$, $p > 0.05$). Multifokalite gösteren ve göstermeyen tümörü olan hastaların s/t PSA değerleri arasında farklılık yoktur (sırasıyla $\%16.2 \pm 6.8$ ve $\%13.4 \pm 4.9$, $p > 0.05$). Perinöral invazyon gösteren tümörlerde s/t PSA oranı $\%16.7 \pm 4.8$, nöral invazyon göstermeyenlerde $\%20.1 \pm 24.9$ olmuştur. Bu iki değer istatistiksel olarak farklı değildir ($p > 0.05$). Hastaların patolojik özellikleri ve s/t PSA oranları Tablo III'de özetlenmiştir.

Patolojik Özellik	Durum	Hasta sayısı	s/t PSA (%)	P değeri
Ekstra-kapsüler Yayılım	Var	12	18.6 ± 6.8	> 0.05
	Yok	34	21.3 ± 9.3	
Cerrahi Sınır Tutulumu	Var	7	18.1 ± 4.2	> 0.05
	Yok	39	19.5 ± 6.1	
Seminal Vezikül Tutulumu	Var	7	18.6 ± 16.1	> 0.05
	Yok	39	15.2 ± 2.8	
Multifokalite	Var	18	16.2 ± 6.8	> 0.05
	Yok	28	13.4 ± 4.9	
Perinöral İnvazyon	Var	19	16.7 ± 4.8	> 0.05
	Yok	27	20.1 ± 24.9	

Tablo III. Hastaların patolojik özellikleri ve s/t PSA oranları

TARTIŞMA

PSA kanda değişik moleküler formlarda bulunmakta ve miktarları geliştirilen duyarlı ve özgül immunoassaylerle doğrulukla ölçülebilmektedir. PSA'nın çok büyük bir bölümü $\alpha 1$ -antitrimotripsin ve $\alpha 2$ -makroglobulin gibi serum proteinlerine bağlıyken, çok küçük bir kısmı serbest olarak bulunur²³. Prostat kanseri olan hastalarda PSA plazma proteinlerine daha büyük oranda bağlanmakta ve serbest PSA miktarında azalma olmaktadır^{2,4-6}. Daha önceki birçok çalışmada s/t PSA oranının lokalize prostat kanserinin erken tanısında değerli bir parametre olduğu gösterilmiştir^{4,24,25}. s/t PSA oranının kullanımıyla, PSA değeri 4-10 ng/ml olan hastalarda negatif biyopsi oranında $\%20$ 'lik bir düşüş sağlamak mümkün olmaktadır²⁴⁻²⁷. Buna karşın, s/t PSA oranının prostat kanserinin evresini ve prognozu tahmin etmedeki etkinliği tartışma konusudur.

Literatürde s/t PSA oranının prostat kanserinin patolojik evresini tahmin etmede etkin olduğunu ve olmadığını gösteren birçok makale mevcuttur^{8,9,12,14-17,25,28,29}.

Bu çalışmada patolojik evreleri farklı olan hastalarda benzer s/t PSA oranları saptanmıştır. Ekstraprostatik yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül tutulumu gibi patolojik özelliklerin belirlenmesinde s/t PSA oranının istatistiksel olarak anlamlı bir değeri bulunmamıştır. Daha önceki çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmış olmasının birkaç açıklaması olabilir. s/t PSA oranı ile patolojik evre arasında korelasyon bulan çalışmaların büyük bir kısmında hasta grubuna prostat kanseri tarama programları aracılığıyla ulaşılmıştır, ki bu hasta grupları hastaneye başvuran hasta gruplarından farklılık göstermektedir^{9,10}. Prostat kanseri tarama gruplarından elde edilen hasta popülasyonunda PSA değeri ve tümör volümü daha düşük olmakta, hastalara daha erken evrelerde tanı koyulmakta ve hasta grubu içinde birçok « klinik olarak önemsiz kanser »i olan hasta yer almaktadır. Arcangeli ve arkadaşlarının s/t PSA ile patolojik özellikler arasında korelasyon gösterilen çalışmasında medyan tümör volümü 1.1mL olarak bulunmuş, tümörlerin %30.6'sının volümü 0.5 mL'nin altında hesaplanmıştır ve bunlar klinik olarak önemsiz kanser grubuna girmektedir¹⁰. s/t PSA ile patolojik özellikler ve prognoz arasında korelasyon gösterilemeyen Graefen ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama medyan tümör volümü 4.98 mL olmuş, ve tümörlerin sadece %1.8'i 0.5 mL'nin altında volümde hesaplanmıştır¹⁷. Tümör volümleri arasındaki bu büyük farklılık sonuçlara da kaçınılmaz olarak yansımıştır. Bizim çalışmamızda ise medyan tümör volümü 4.1 mL olarak hesaplanmıştır, ve bu rakam s/t PSA oranı ile patolojik özellikler arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalardan farklılık göstermektedir. Egawa ve arkadaşlarının s/t PSA oranıyla patolojik özellikler arasında ilişki göstermediği çalışmasında ortalama tümör volümü 6.4 mL olmuştur ve bizim çalışmamız bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak bulunmuştur³⁰.

Literatürdeki çalışmaların sonuçlarındaki farklılığın bir sebebi de prostat kanserinin grade'lenmesinde karşılaşılan zorluklardır. Bu grade'leme son derece subjektif bir işlem olup, de-

neyimli patologlar bile aynı preperattan tekrar aynı sonucu çıkarmakta zorlanmaktadırlar³¹. Gleason ve ark. inceledikleri patolojik preparatları tekrar incelediklerinde, aynı Gleason skorunu preparatların sadece %50'sinde sağlayabilmişlerdir³¹. Bugüne kadar yapılmış hemen tüm çalışmalarda Gleason skorunun patolojik evre ile ilişkili olduğu göz önüne alınırsa, farklı patologlar tarafından yürütülen çalışmalarda skorlamanın da sonuçları etkilemiş olması kaçınılmazdır.

Literatürdeki çalışmalar arasında patolojik evrenin dağılımı açısından da büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Bangma ve arkadaşlarının çalışmasında lokal yayılım gösteren hastaların oranı %15'tir ve s/t PSA oranı ile patolojik özellikler arasında bir korelasyon bulunmamıştır¹⁶. Bu oran Pannek ve arkadaşlarının çalışmasında %45, Graeffen ve arkadaşlarının çalışmasında %39.2 olarak yer almış ve bu iki çalışmada s/t PSA oranı ile patolojik özellikler arasında ilişki saptanmıştır^{12,17}. Bizim çalışmamızda ise lokal yayılım göstermiş hastaların oranı %26.1 olarak hesaplanmış, ve bu rakam diğer çalışmalardan farklılık göstermiştir. Literatürdeki çalışmalardaki patolojik evre uyumsuzluklarının da elde edilen farklı sonuçlarda etkili olduğu düşünülmektedir.

Patolojik evrenin tahmininde elimizde güvenilirliği kanıtlanmış PSA, dijital rektal muayene ve iğne biyopsisindeki Gleason skoru gibi parametreler mevcuttur¹⁹. s/t PSA oranı ile ilgili kritik soru, bu oranın elimizdeki parametrelere ek katkı sağlayıp sağlayamayacağıdır, ki bunun gösterilmesi çok değişkenli analizlerin yapılmasıyla mümkün olabilecektir. Düşük hasta sayısı nedeni ile bu çalışmada bu istatistik gerçekleştirilmemiş olmakla birlikte, patolojik evreleri farklı olan hasta gruplarındaki s/t PSA oranları birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemişlerdir.

Bu çalışmanın sonuçları, patolojik evrenin tahmin edilmesinde s/t PSA oranının istatistiksel olarak anlamlı bir parametre olmadığı göstermektedir. Küçük sayılabilecek bir hasta grubunda ulaşılan bu sonucun geniş serilerde araştırılması daha değerli istatistiksel verilere ulaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- **Partin AW, Oesterling JE:** The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol*, 152: 1358, 1994.
- 2- **Lilja H, Piironen TP, Rittenhouse HG ve ark:** Value of molecular forms of prostate specific antigen and related kallikrein, hK2, in diagnosis and staging of prostate cancer. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 2. baskı. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, sayfa 638, 2000
- 3- **Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM ve ark:** 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*, 279:1542, 1998.
- 4- **Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL ve ark:** Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274: 1214-1220, 1995
- 5- **Alivizatos G, Delivelotis C, Mitropulos D ve ark:** Does free to total ratio of prostate specific antigen alter decision making on prostatic biopsy? *Urology*, 48(suppl 6A): 71-75, 1996
- 6- **Egawa S, Soh S, Ohori M ve ark:** The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate cancer in Japan. *Cancer*, 79: 90-98, 1997
- 7- **Carter HB, Partin AW, Luderer AA ve ark:** Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology*, 49: 379, 1997
- 8- **Pannek J, Subong ENP, Jones K ve ark:** The role of free/total prostate-specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localised prostate cancer. *Urology*, suppl., 48: 51, 1996
- 9- **Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW ve ark:** Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: A prospective multicenter clinical trial. *J Urol*, 162: 1346, 1999
- 10- **Arcagneli CG, Humphrey PA, Smith DS ve ark:** Percentage of free serum prostate-specific antigen as a predictor of pathological features of prostate cancer in a screening population. *Urology*, 51: 558, 1998
- 11- **Grossklau DJ, Shappell SB, Gautam S ve ark:** Ratio of free-total prostate specific antigen correlates with tumor volume in patients with increased prostate specific antigen. *J Urol*, 165: 455, 2001
- 12- **Pannek J, Rittenhouse HG, Chan DW ve ark:** The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 159: 1238, 1998
- 13- **Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ ve ark:** Non-palpable stage T1c cancer: Prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and biopsy findings. *J Urol*, 160: 2407, 1998
- 14- **Lerner SE, Jacobsen SJ, Lilja H ve ark:** Free, complex and total serum prostate-specific antigen concentrations and their proportions in predicting stage, grade and deoxyribonucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 48: 240, 1996
- 15- **Henricks WH, England BG, Giacherio DA ve ark:** Serum percent free PSA does not predict extraprostatic spread of prostate cancer. *Am J Clin Pathol*, 109: 533, 1998
- 16- **Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG ve ark:** The free-to-total serum prostate specific antigen ratio for staging prostate carcinoma. *J Urol*, 157: 544, 1997
- 17- **Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I ve ark:** Percent free prostate specific antigen is not an independent predictor of organ confinement or prostate specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*, 167:1306-1302 2002
- 18- **Partin AW, Pound CR, Clemens JQ ve ark:** Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am*, 20: 713-720, 1993
- 19- **Partin AW, Mangold LA, Lamm DM ve ark:** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*, 58(6): 843-848, 2001
- 20- **McNeal JE, Villers AA, Redwine EA ve ark:** Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, 66: 1225, 1990
- 21- **Gleason DF:** Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. *Urologic Pathology: The Prostate*. Editör: M. Tannenbaum. Philadelphia: Lea & Febiger, bölüm 9, sayfa: 171-197, 1977
- 22- **Flemming ID, Cooper JS, Hemson DE ve ark:** American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5. Baskı, Philadelphia, JP Lippincott, 219-222, 1997
- 23- **Lilja H, Christensson A, Dahlen U ve ark:** The prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*, 37: 1618, 1991
- 24- **Ludrerer AA, Chen YT, Soriano TF ve ark:** Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic

- performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*, 46: 187, 1995
- 25- **Elgamal AA, Cornillie FJ, van Poppel HP ve ark:** Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J Urol*, 156:1042-1049, 1996
- 26- **Woodrum DL, French CM, Hill TM ve ark:** Analytical performance of the Tandem-R free PSA immunoassay measuring free prostate-specific antigen. *Clin Chem*, 43: 1203, 1997
- 27- **Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H ve ark:** 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*, 51: 222, 1991
- 28- **Arcangeli CG, Shepherd L, Smith DS ve ark:** Correlation of percent free PSA with pathologic features of prostatic carcinoma. *J Urol*, 155: 420A, 1996
- 29- **Graefen M, Hammerer P, Henke P ve ark:** Percentage of free PSA does not correlate with pathologic outcome. *J Urol*, 155: 237A, 1996
- 30- **Egawa S, Suyama K, Soh S ve ark:** Inadequacy of free prostate-specific antigen parameters in the prediction of pathologic extent of prostate cancer in Japanese men. *Urology*, 52: 230-236, 1998
- 31- **Gleason DF:** Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Path*, 23: 273, 1992