

PROSTAT KANSERİ TANISINDA PARMAKLA REKTAL İNCELEME, PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA), TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ, PSA DANSİTESİ, YAŞA GÖRE PSA, SERBEST/TOTAL PSA ORANININ DOĞRULUĞU

THE DIAGNOSTIC EFFICACY OF DIGITAL RECTAL EXAMINATION (DRE), PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA), TRANSRECTAL ULTRASOUND OF PROSTATE, PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DENSITY (PSAD), AGE RELATED PSA AND FREE/TOTAL PSA IN THE PROSTATE CANCER

Fatih KURTULUŞ, Adem FAZLIOĞLU, Metin EVİRGİN, Osman CEYLAN, Ertan SAKALLI, Mete ÇEK

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: We investigate the diagnostic efficacy of digital rectal examination, prostate specific antigen, transrectal ultrasound of prostate, prostate specific antigen density, age related PSA and free/total PSA in the prostate cancer.

Materials and Methods: Between 1998 and 2002, we performed TRUS guided prostate biopsies to 233 patients (age 43-80, median 68) with suspicious digital rectal examination and/or PSA>4 ng/ml. We detected prostate cancer in 56 patients. The overall accuracy of abnormal TRUS findings, PSAD 0,15 ng/ml/cc, age related PSA and F/T PSA (0,20 cut-off) were determined.

Results: Cancer detection rate were; Only DRE: 0%, only PSA: 7.89%, DRE and PSA: 52%, DRE and PSA≥10: 72%, PSA and TRUS: 62.5%, DRE and PSA and TRUS: 76%, Normal DRE and PSA: 4-10, PSAD: 0.15 cut-off: 14%. In age related PSA 70-79, 11 biopsies avoided and 2 cancers missed in 81 patients. When the f/t PSA 0.20 cut-off point taken into consideration, 85% sensitivity was detected.

Conclusion: Highest accuracy rate was provided with DRE -PSA>10 and DRE-PSA-TRUS combination. PSAD, age related PSA and f/t PSA rate did not provide more information in prostate cancer detection.

Key words: Prostate Cancer, Prostate-Specific Antigen, Digital Rectal Examination

ÖZET

Prostat kanseri tanısında parmakla rektal inceleme (PRİ), prostat spesifik antijen (PSA), transrektal ultrasonografi (TRUS), PSA dansitesi (PSAD), yaşa göre PSA, serbest/total PSA (s/t PSA) oranının doğruluğunu araştırdık. 1998-2002 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, şüpheli rektal inceleme ve/veya PSA>4 ng/ml bulguları bulunan, yaşları 42 ila 80 arasında değişen (ortalama 68) 233 hastaya transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi yapıldı. 56 hastada kanser saptandı. TRUS'ta anormal bulgu, PSAD> 0.15ng/ml/cc, (Oesterling ve arkadaşlarının referansları) yaşa-göre PSA aralığı, S/T PSA oranı < 0.20 alınarak kanser doğruluk değerleri belirlendi.

Kanser belirleme oranları sırasıyla yalnızca PRİ: %0, yalnızca PSA: %7.89, PRİ ve PSA: %52, PRİ-PSA 10 ve üstü: %72, PSA ve TRUS: %62.5, PRİ, PSA ve TRUS: %76, PRİ normal-PSA 4-10, PSAD: 0.15 ise oran %14. Yaşa göre PSA'da 70-79 yaş grubu göz önüne alındığında 81 hastada 11 biyopsiden kaçınılırken 2 hastada kanser atlanıyor. s/t PSA< 0.20 alındığında sensitivite (duyarlılık) %33 spesifite (özellik) %31 olmaktadır.

PRİ ve PSA >10 ve PRİ, PSA, TRUS üçlüsü en yüksek doğruluk oranı saptarken, PSAD yaşa göre PSA, s/t PSA oranı prostat kanseri saptamada ek bir üstünlük sağlamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Prostat Spesifik Antijen, Parmakla Rektal İnceleme

GİRİŞ

Prostat kanseri pek çok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde orta yaşı geçmiş erkeklerde tespit edilen en sık malinansi ve yine erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kanser ölüm sebebidir.

Prostat kanserinin yüksek morbidite ve mortalite oranı taşıması hem Amerika hem de Avru-

pa'da bu kanser türünün erken dönemde tespiti için tarama programları geliştirilmesine neden olmuştur¹. PSA'nın yaygın klinik kullanıma girmesinden sonra prostat kanseri tanısında hızlı bir artış olmuştur. Bu hastalığın yaşlı popülasyonda sık görülmesi ürologları prostat kanserinde tarama yapmaya itmiştir. Bütün prostat kanserleri organa sınırlı başlar ve bu evrede radikal prostatek-

Dergiye Geliş Tarihi: 02.11.2002

Yayına Kabul Tarihi: 08.12.2003 (Düzeltilmiş hali ile)

tomi ile tedavi edilen hastaların yaşam beklentileri normal popülasyonla aynıdır. İleri evrede küratif tedavisi olmayan bu kanser türünün erken evrede yakalanıp, tedavi edilmesi için yüksek risk gruplarının taranması yararlıdır. Erken tanı ve tarama beyaz ırkta 50 yaş ve üzerinde olan, yaşam beklentisi 10 yıl ve daha fazla olan asemptomatik erkeklerde önerilmektedir. Aile öyküsü olan ve siyah ırkta ise taramaya başlama yaşı 40'tır. PSA şu an için bilinen en iyi tümör belirleyicisi olmasına karşılık, mükemmel bir tümör belirleyicisi için beklenen duyarlılık ve özgüllükten uzaktır. PSA'nın duyarlılığı ve özgüllüğünü arttırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu çalışmada rektal inceleme ve PSA ile Ultrason eşliğinde transrektal prostat biyopsi endikasyonu koyulan hastalar analiz edilmiş ve kanser tespitinde özgüllük ve duyarlılığı etkileyecek parametreler karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1998-2002 tarihleri arasında kliniğimizde başvuran, şüpheli rektal inceleme ve/veya PSA > 4 ng/ml bulguları bulunan, yaşları 42 ila 80 arasında değişen 233 hastaya kliniğimizde mevcut olan ultrason eşliğinde transrektal prostat biyopsisi yapılmış ve sonuçları yine hastanemizin patoloji laboratuvarında standart olarak değerlendirilmiştir. Serum PSA değerlerinin hepsi Hybritech Tandem-R PSA monoklonal immüno-radyotopi tekniği ile hastanemizin biyokimya laboratuvarında saptanmıştır. Yine protokolümüze göre kan örnekleri rektal inceleme öncesi alınmış ve analize kadar -80 derecede bekletilmiştir. Hastalar temel olarak 3 gruba ayrılmıştır: Pozitif rektal inceleme ve PSA < 4 ng/ml, negatif rektal inceleme ve PSA > 4 ng/ml ve her iki parametrenin de pozitif olduğu grup. Negatif rektal inceleme ve PSA < 4 ng/ml olan hastalara prostat biyopsisi yapılmamıştır. Biyopsiler kliniğimizde SIEMENS sonoline 7,5 MHz. Ultrason probu ile TRUS eşliğinde yapılmıştır. 118 hastadan sekstant ve 115 hastadan 10 (sekstant+4 odak periferel bx) odaktan 18 ölçekli biyopsi tabancası kullanılarak yapıldı. Biyopsiler prostat bazis, orta ve apeksin her iki tarafından (Standart sekstant) ve orta ve bazis her iki periferinden alınmıştır. Biyopsi öncesi parmakla rektal inceleme ve birkaç saat önce rektal lavman yapıldı. Profilaktik olarak işlem- den (2 gün öncesinden itibaren) önce oral kino-

lon verildi. Ancak anormal rektal inceleme bulgusu varsa önceki biyopsi sonuçları, prostat boyut ve konfigürasyonu ve ultrasondaki şüpheli lezyonların durumuna göre fazladan biyopsiler alınmıştı. Hastalara lokal anestezi uygulanmadı. 114 hastaya sedasyon için 50 mg dolantin İM işlem- den yarım saat önce uygulandı. Biyopsi kor- uzunluğu ve genişliği arasında anlamlı fark yoktu. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Toplam 233 hastaya (42-80 yaş) transrektal biyopsi yapılmıştır. Tüm hastaların PSA değerleri alınmış ve rektal incelemeleri yapılmıştır. Rektal incelemede şüpheli bulgulara 83 hastada rastlanmıştır. Çalışma grubumuzda PSA dağılımı ise; >4ng/ml, 223 hasta, 4-10 ng/ml, 113 hasta, > 10 ng/ml 110 hasta. Rektal incelemesi negatif ve PSA'sı >4 ng/ml olan hasta sayısı 152, rektal incelemesi pozitif ve PSA'sı >4 ng/ml olan hasta sayısı ise 71 olarak belirlenmiştir.

Toplam 233 hastaya biyopsi yapılmış ve 56'sında kanser tespit edilmiştir (%24). Alınan biyopsi sayısı ile rektal inceleme bulgularının bağlantısı tablo 1'de gösterilmiştir.

RT	=6 bx	6+4 bx	Toplam
RT Negatif	77	75	152
RT Pozitif	41	40	81
Toplam	118	115	233

Tablo 1. Alınan biyopsi sayısı ile rektal inceleme bulgularının bağlantısı

Tespit edilen 56 kanser hastasının ileri analizinde, 19'unda sadece PSA yüksekliği ile biyopsi yapıp kanser teşhisi konduğu tespit edilmiştir. 37 hastada ise hem PSA yüksekliği hem de rektal tuşe pozitifliği mevcuttu. Sadece Rektal tuşe pozitifliği ile PPD (pozitif prediktif değeri) %0 iken sadece PSA yüksekliği ile bu oran %13, hem rektal tuşe pozitif hem de PSA yüksekliği ile %52 olarak bulunmuştur.

PSA	Bx	Ca	PPD
4-6	29	2	6,8
6-8	26	2	7,6
8-10	30	3	10
>10	67	12	18

Tablo 2. Rektal inceleme negatif grup (Artan PSA değeriyle pozitif prediktif değerin arttığı görülmüştür.)

PSA	Bx	Ca	PPD
0-4	10	0	0
4-6	8	1	12,5
6-8	13	2	15,3
8-10	7	3	42
>10	43	31	72

Tablo 3. Rektal inceleme pozitif grup (Rektal inceleme PSA kombinasyonu ile PPD'nin arttığı tespit edilmiştir.)

Biyopsi grubumuzdan 60-75 yaşları arasındaki hastalardan ayrı bir subgrup yapıldığında ve yaşa bağlı PSA ile değerlendirildiğinde 2 kanser hastasının atlanacağı belirlenmiştir. PPD tablo 4'de görülmektedir.

60-70 yaş arası için iyi bir seçenek olmasına rağmen, 70-80 yaş grubunda iki kanser atlanması toplamda yaşa bağlı PSA kullanımını zorlaştırmaktadır.

Yaş	PSA cutoff	PPD	Kaçınılan bx	Kaçırılan ca
60-70	4,5	0,15	8/93	0/13
70-80	6,5	0,45	11/82	2/34

Tablo 4. Yaşa göre PSA ile hastaların değerlendirilmesi

Yine PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan, tuşe şüphesi olmayan ve prostat hacmi TRUS ile belirlenen hastalarda PSA densitesi için 0,15 cutoff değeri olarak alındığında PPD'nin %14 olduğu görülmüştür.

PSA densitesi	PPD	Kaçınılan biyopsi (n: 152)	Kaçırılan kanser (n:19)
0,15	0,14	21	1

Tablo 5. Rİ Normal PSA 4-10 arasında olan hastaların PSA densitesi ile değerlendirilmesi

Free/Total PSA	BPH	Ca
%10	8	2
%15	31	2
%20	57	2

Tablo 6. Rİ Normal PSA 4-10 arasında olan hastaların free/total PSA ile değerlendirilmesi

TRUS	Hasta Sayısı	Ca
Negatif	53	17
Anormal	28	20

Tablo 7. Rİ anormal olan hastaların TRUS bulguları

Total PSA	Ca
<4	0
4-10	2
>10	18

Tablo 8. Rİ anormal, TRUS patolojik olan ve kanser saptanan hastalar

Total PSA	Ca
<4	0
4-10	4
>10	13

Tablo 9. Rİ anormal, TRUS negatif olan ve kanser saptanan hastalar

PSA	TRUS normal	TRUS anormal
4-10	5	2
>10	9	3

Tablo 10. Rİ normal TRUS normal/anormal kanser hastaları

TARTIŞMA

Bu çalışmada Türkiye'de prostat kanserinin erken tanısında kullanılan parametrelerin etkinliği analiz edilmektedir. Kanserlerin %12,5'i sadece PSA yüksekliği ile yapılan biyopsilerde tespit edilmiştir.

Parmakla rektal inceleme prostat kanserini saptamada kullanılan en yaygın yöntemdir. Asimetri, endürasyon ve normal kıvamdan farklı tüm bulgular biyopsi endikasyonu oluşturmaktadır. Parmakla rektal inceleme oldukça subjektif olup, kişiye ve tecrübeye göre değişmektedir. Kanser saptama oranı %0,8-25,2 arasında ve PPD %6,3-50 arasında değişmektedir². Yalnızca pozitif rektal inceleme bulgusu ile yapılan biyopsilerde kanser oranını; Catalona ve ark.³ 17 biyopside (17/0) %0, Mettlin ve ark.⁴ 30 biyopside (30/5) %17, Brawer ve ark.⁵ 78 biyopside (78/5) %6 ve yine Catalona ve ark.⁶ 683 biyopside (683/146) %21 saptamışlardır. Biz ise sadece PRİ bulgusuna dayanarak yaptığımız 10 biyopside kanser saptamadık (10/0, %0).

Yalnızca PSA yüksekliği göz önünde bulundurularak yapılan biyopsilerde, kanser saptama oranlarını, Catalona ve ark.³ (37/6=) %16, Brawer ve ark.⁵ (53/10=) %19 ve yine Catalona ve ark.⁶ (216/686=) %32 saptamışlardır. Ülkemizde Haluk Özen ve ark.¹⁸ tarafından yapılan bir çalışmada PSA'sı 4-10 ng/ml arasında ve PRİ'si negatif olan hastalarda parmak yordamı biyopsi ile kanser saptama oranı %7,5 olarak saptanmıştı. Bizim elde ettiğimiz bulgulara göre bu oran 152/19=%12,5, ama TRUS pozitif 5 hasta dışarı alındığında bu oran 152/12 = %7,89 olmaktadır.

PRİ bulgusu pozitif ve PSA değeri anormal olan hastalarda kanser saptama oranları; Catalona ve ark.³ tarafından (46/19=) %33, Mettlin ve

ark.⁴ tarafından (8/3=) %38, Brawer ve ark.⁵ tarafından (50/8=) %16 ve yine Catalonia ve ark.⁶ tarafından (63/26=) %41 bulunmuş iken bizim serimizde bu oran (71/37=) %52 bulunmuştur. Yine Catalonia ve ark.⁶'nın yaptığı çalışmada PRİ pozitif ve PSA 10 ve üstü olan hastalarda kanser saptama oranı %69.1 iken bizim serimiz de ise bu oran %72 olarak bulunmuştur.

Yalnızca TRUS pozitif hastalar göz önünde bulundurulduğunda, Catalonia ve ark.³ (35/2=) %6, Cooner ve ark.⁷ (204/19=) %9, Lee ve ark.⁸ (44/2=) %5, Mettlin ve ark.⁴ (164/9=) %6, Brawer ve ark.⁵ (55/4=) %7 kanser saptamışlardır. Bizim serimizde ise böyle bir hasta gurubu olmamıştır.

TRUS-PRİ pozitifliği ve TRUS-PSA yüksekliliği değerlendirildiğinde, kanser saptama oranlarını sırasıyla, Catalonia ve ark.³ %21 ve %22, Cooner ve ark.⁷ %17 ve %25, Lee ve ark.⁸ %26 ve %34, Mettlin ve ark.⁴ %15 ve %24, Brawer ve ark.⁵ %14 ve %27, Catalonia ve ark.⁶ %14 ve %30 bulunmuştur. Bu oran bizim serimizde ise %71 ve %73 olarak hesaplanmıştır.

PRİ, PSA ve TRUS anormal olduğu durumlarda kanser saptama oranlarını Catalonia ve ark.³ 81 hastada 49 kanser (%60), Cooner ve ark.⁷ %62, Lee ve ark.⁸ %71, Mettlin ve ark.⁴ %68, Brawer ve ark.⁵ %45, Catalonia ve ark.⁶ %55 olarak saptamışlardır. Bizim serimizde ise bu oran (20/26=) %76 bulunmuştur.

PSA dansitesi (PSAD), serum PSA düzeyinin transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostatik hacmine bölünmesi ile elde edilir. Normal PRİ ve PSA 4-10 arasında PSAD 0,10 ve 0,15 olarak alındığında PPD sırasıyla Catalonia ve ark.⁶ %28, %42, Bazinet ve ark.¹² %20, %32, Presti ve ark.¹³ %29, %31 olarak bildirmiştir. Bizim serimizde ise yine PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan, tuşe şüphesi olmayan ve prostat hacmi TRUS ile belirlenen hastalarda PSA dansitesi için 0,15 cutoff değeri olarak alındığında PPD'nin %14 olduğu görülmüştür. Kaçınılan biyopsi sayısı 21 iken kaçırılan kanser sayısı 1 olarak bulunmuştur. Catalonia ve ark.¹⁸ PSA'sı 4 ile 10 ng/ml arasında olan hastalarda PSAD 0,15 kestirim değeri alınarak yapılan biyopsilerde kanser kaçırma oranının %50'ye kadar yükselebileceğini göstermişlerdir.

Yaşa özgü PSA Oesterling ve ark.¹⁴ tarafından ortaya atılmıştır. 40-49: 2,5 ng/ml, 50-59: 3,5 ng/ml, 60-69: 4,6 ng/ml, 70-79: 6,5 ng/ml uygulandığında genç erkeklerde sensitivitenin artacağını, yaşlı erkeklerde spesifitenin artacağını belirtmişlerdir. Bu oranlarla yapılan bir çalışmada 70-79 yaş grubunda yaşa özgü PSA aralığı kullanıldığında biyopsi sayısında %44 azalma sağlanmakta ancak organa sınırlı kanserler %47 atlanmaktadır. Benzer şekilde 60-69 yaş grubunda PSA 4,0 yerine 4,5 alındığında biyopsi sayısında yalnızca %15'lik azalma olmasına rağmen %8 hastada organa sınırlı kanser atlanmıştır. Etzioni ve ark.¹⁵ bu bulguları desteklememiş ve kanser saptamada oranın düştüğünü ifade etmişlerdir.

Bizim serimizde yaşa göre PSA oranları uygulandığında 60-69 Yaş grubu için 93 hastada 8 biyopsiden kaçınılırken hiç kanser atlanmamıştır. 70-79 yaş grubu için ise 82 hastada 11 biyopsiden kaçınılırken 2 kanser atlanmıştır.

Serbest (s) PSA'nın total (t) PSA'ya oranının prostat kanserli hastalarda, benin prostat hiperplazili hastalara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Catalonia ve ark.¹⁶ s/t PSA kestirim değerini 22 aldıklarında duyarlılığı %90, özgüllüğü %29, 25 aldıklarında sırasıyla %95, %20, 32 aldıklarında ise %98, %6 bulmuşlardır. Bizim oranlarımız ise kestirim değeri %20 alındığında %31 duyarlılık ve %33 özgüllük olarak belirlenmiştir.

SONUÇ

PRİ, PSA ve TRUS bulgusu pozitif olduğunda kanser saptamada en yüksek değer bulunurken, kanser saptama oranı PSA>10 ve PRİ pozitif olduğunda hemen 2. sırada yer almaktadır. PSAD, yaşa-göre PSA, s/t PSA oranları daha az biyopsi, daha çok kanser bulma olanağı sağlamamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Mettlin C, Murphy G: Why is the prostate cancer death rate declining in the United states? Cancer 82: 249-251, 1998.
- 2- Roger S, Kirby-Timothy J, Christmas-Michael K, Brawer Foreword by Peter Scardino-Mosby International Limited: Prostate cancer, second edition, chapter 7 screening for prostate cancer, p 80, 77-90, 2001
- 3- Catalonia W, Smith D, Ratcliff T, et al: Measurement of prostate specific antigen in serum as a

- screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324: 1156-1161, 1991.
- 4- **Mettlin C, Lee F, Drago J, et al:** The American Cancer Society National Prostate cancer Detection Project: Finding on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 67: 2949-2958, 1991.
- 5- **Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ:** The inability of PSA index to enhance the predictive value of PSA in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 150: 369-373, 1993.
- 6- **Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al:** Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Result of a multicenter clinical trial of 6,600 men. *J Urol* 151: 1283-1290, 1994.
- 7- **Cooner W, Mosley R, Rutherford CJ et al:** Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 143: 1146-1152, 1990.
- 8- **Lee F, Littrup PJ, Torp-Pederson ST, et al:** Prostate Cancer: Comparison of transrectal US and DRE or screening. *Radiology* 168: 389-394, 1988.
- 9- **Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH:** The Use of PSA density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum PSA. *J Urol* 147: 817-821, 1992.
- 10- **Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC:** PSA density (PSAD): Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 20: 653, 1993.
- 11- **Ohori M, Dunn JK, Scardino PT:** In prostatic specific antigen density more useful than PSA levels in the diagnosis of prostate cancer. *Urology* 46: 666-671, 1995.
- 12- **Bazinet M, Meshref AW, Trudel C et al:** Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology* 43: 44, 1994.
- 13- **Cookson MS, Floyd MK, Ball TP et al:** The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol* 154: 1070, 1995.
- 14- **Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess JA, Lieber MM:** Influence of patient age on the serum PSA concentration: An important clinical observation. *Urol clin North Am.* 20(4): 671-680, 1993.
- 15- **Etzioni R, Shen Y, Pettway JC, Brawer MK:** Age specific PSA: A reassessment. *Prostate* 7: 70-77, 1996.
- 16- **Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al:** 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 (19): 1542-1547, 1998.
- 17- **Nixon RG, Gold MH, Blase AB, Meyer GE, Brawer MK:** Comparison of three investigative assays for the free form of prostate specific antigen. *J Urol* 160: 420-425, 1998.
- 18- **Catalona WJ, et al:** 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.
- 19- **Özen H, Aygün C, Ergen A, et al:** The combined use of prostate specific derivatives decrease the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer *Am J Clin Oncol* 17: 85-105, 2001.