

RADİKAL RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ SONRASI ELDE EDİLEN PROSTAT DOKUSUNA AİT PATOLOJİK ÖZELİKLER İLE AMELİYAT ÖNCESİ SERBEST/TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

CORRELATION BETWEEN THE PATHOLOGIC FEATURES OF RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY SPECIMENS AND FREE/TOTAL PSA RATIOS

Bülent ÖZTÜRK*, Cüneyt ÖZDEN**, Murat KOŞAN*, Mehmet YARIŞ*, Öztuğ ADSAN*, Ali MEMİŞ**

* Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ANKARA

** Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: There are many reports about the prognostic significance of the pathologic features of radical retropubic prostatectomy specimens in patients with localized prostate cancer. In our study we evaluated the relation between the preoperative free/total prostate specific antigen ratio (f/t PSA) and pathologic features of radical retropubic prostatectomy specimens.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the data of 109 radical retropubic prostatectomy patients. Patients were divided into 3 groups according to their PSA levels (<10, 10-15, >15 ng/dl) and f/t PSA ratio (<0.10, 0.10-0.20, >0.20). We investigated the distribution of the patients to the groups according to pathologic features of radical retropubic prostatectomy specimens such as surgical margin positivity (SMP), extracapsular extension (ECE), seminal vesicle involvement (SVI), perineural invasion and pathologic stage.

Results: Mean patient age was 61.6±5.9 years, mean PSA level was 10.6±6.7 ng/ml and mean f/t PSA ratio was 0.16±0.13. There was not any statistically significant difference between the PSA groups regarding the pathologic features of radical retropubic prostatectomy specimens (p>0.05). Pathological stage, SMP, ECE and SVI were higher in f/t PSA ratio <0.10 (p<0.05).

Conclusion: We think that preoperative f/t PSA ratio could be a useful determinant for estimating the prognosis of radical retropubic prostatectomy patients according to pathological features of surgical specimens. Further studies with larger number of patients are needed to confirm these results.

Key words: Prostate cancer, Radical prostatectomy, PSA

ÖZET

Organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle radikal retropubik prostatektomi uygulanan hastalarda, patolojik örneklerde bildirilen özelliklerin prognostik önemi üzerine birçok çalışma rapor edilmiştir. Bu çalışmada ameliyat öncesi dönemdeki serbest/total prostat spesifik antijen oranının (s/t PSA) bu özelliklerle olan ilişkisi değerlendirildi.

Radikal retropubik prostatektomi uygulanmış 109 hastaya ait veriler geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar ameliyat öncesi serum total PSA (tPSA) düzeylerine (<10, 10-15, >15 ng/ml) ve s/tPSA oranlarına (%10, %10-20, >%20) göre gruplara ayrıldı. Gruplarda yer alan hastaların cerrahi spesimende bildirilen cerrahi sınır pozitifliği (CSP), ekstrakapsüler yayılım (EKY), seminal vezikül tutulumu (SVT), perinöral invazyon varlığı ve patolojik evrelerine göre dağılımları incelendi.

Hastaların ortalama yaşı, t-PSA düzeyi ve s/t PSA oranı sırasıyla, 61,6±5,9, 10,6±6,7ng/ml ve %0,16±0,13 idi. t-PSA düzeylerine göre gruplar arasında spesimenin patolojik özellikleri yönünden fark yoktu (p>0.05). s/t PSA oranı <%10 olan grupta patolojik evre, CSP, EKY ve SVT oranları diğer gruplardan daha yüksekti (p<0.05).

Radikal retropubik prostatektomi uygulanacak yerleşimli prostat kanserli hastaların patolojik spesimendeki özelliklere göre hastalık seyri durumunu belirlemede, ameliyat öncesi s/t PSA oranının faydalı bir ölçüt olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçların daha geniş sayıda hasta içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Radikal prostatektomi, PSA

GİRİŞ

Prostat kanseri 60 yaş üstündeki erkeklerde en sık tespit edilen ve akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme sebep olan kanserdir¹. Radikal

prostatektomi yüksek başarı ve düşük morbidite oranları ile 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan klinik yerleşimli prostat kanserli hastalarda en seçkin tedavi yöntemidir. Radikal prostatektomi ile te-

Dergiye Geliş Tarihi: 25.10.2006

Yayına Kabul Tarihi: 14.01.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

davi edilen yerleşimli prostat kanserli hastalarda 10 yıl için %83, 15 yıl için %75 lokal nüksüz takip oranları bildirilmiştir².

Radikal prostatektomi uygulanmış hastaların uzun dönem hastalık seyri tümörün patolojik evre ve histolojik skoruna bağlıdır³. Bununla birlikte radikal prostatektomi uygulanmış hastaların %50'sinin cerrahi spesimenlerinin patolojik incelenmesi sonucu ameliyat öncesi düşük evrelendirildiği tespit edilmiştir⁴. Radikal prostatektomi düşünülen hastalarda önceden patolojik evrenin belirlenmesinde prostat spesifik antijen (PSA), lokal klinik evre ve biyopside belirlenen Gleason skoru sıklıkla kullanılan ölçütlerdir⁵. Son yıllarda bu ölçütlere ek olarak serbest/total PSA (s/t PSA) oranının patolojik evreyle ilişkisi birkaç çalışmada araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir⁶⁻¹⁰.

Bu çalışmada klinik yerleşimli prostat kanseri tanısıyla radikal retropubik prostatektomi uygulanmış hastalarda cerrahi spesimene ait patolojik özelliklerin ameliyat öncesi s/t PSA oranı ile ilişkisi değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya klinik yerleşimli prostat kanseri tanısı ile radikal retropubik prostatektomi ve iki taraflı pelvik lenfadenektomi ameliyatı uygulanmış 109 hasta alındı. Hastalara ait klinik ve patolojik bilgiler retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların prostat kanser teşhisi, anormal parmakla rektal inceleme ve/veya serum PSA yüksekliği (> 4 ng/ml) nedeniyle alınan prostat iğne biyopsisinin patolojik incelenmesi ile konulmuştu. Biyopsiler kliniğimizde *Hitachi EUR400* marka 7.5 mHz ultrasound probu ile transrektal ultrasound (TRUS) eşliğinde yapılmıştı. Hastaların klinik ve radyolojik incelenmesinde metastaz yönünde bir bulgu yoktu. Hastaların hiçbirisi ameliyat öncesi hormonal tedavi veya radyoterapi almamıştı.

Hastaların serum serbest PSA ve total PSA düzeyleri prostatik manipülasyonlardan önce chemiluminescent yöntemiyle ticari kit (*Elecsys 2010, Roche diagnostics, Mannheim, Germany*) kullanılarak tespit edilmişti. Cerrahi ve biyopsi spesimenlerin histolojik grade'i Gleason skora yöntemi ile belirlenmişti. Klinik ve patolojik evre TNM klasifikasyonu kullanılarak tespit edilmişti. Hastaların ameliyat öncesi serum PSA düzeyleri, s/t

PSA oranları, Gleason skorları ve klinik evreleri Tablo 1'de gösterildi.

Cerrahi spesimenin patolojik incelenmesi sonucu tümör hücrelerinin cerrahi sınırdaki görülmesi cerrahi sınır pozitifliği (CSP), prostat kapsülünü aşması ekstra kapsüller yayılımı (EKY), seminal vezikülün musküler duvarını infiltre etmesi seminal vezikül tutulumu (SVT), perinöral alanlarda görülmesi perinöral invazyon olarak değerlendirildi. Prostat kapsül tutulumu olmayan hastalar ise organa sınırlı olarak tanımlandı.

Tablo 1. Hastaların ameliyat öncesi klinik bulguları

Bulgular		(n)	(%)
t-PSA	<10 ng/ml	60	55.1
	10-15 ng/ml	31	28.4
	>15 ng/ml	18	16.5
s/t PSA	<0.10	32	34.4
	0.10-0.20	40	43
	>0.20	21	22.6
Gleason skoru	2-4	15	13.8
	5-7	84	77.1
	8-10	10	9.1
Klinik evre	T1a	1	0.9
	T1b	3	2.7
	T1c	49	44.9
	T2a	40	36.7
	T2b	16	14.8

Hastalar ameliyat öncesi serum total PSA düzeylerine göre, <10, 10-15, >15 ng/ml ve s/t PSA oranlarına göre, %10, %10-20, >%20 olmak üzere gruplara ayrıldı. Bu grupları belirleyen total PSA ve s/t PSA oranları istatistiksel analize olanak sağlayan hasta dağılımına göre belirlendi.

Bu gruplarda yer alan hastaların cerrahi spesimenlerinde bildirilen CSP, EKY, VST, perinöral invazyon varlığı ve patolojik evrelerine göre dağılımları istatistiksel olarak incelendi. İstatistiksel analiz *SPSS 10.0.0 for Windows* programı kullanılarak ki-kare testi ile yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

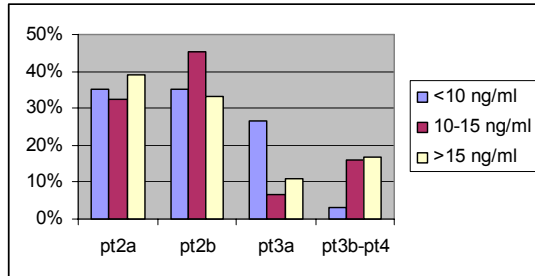
Hastaların ortalama yaşı, serum total PSA düzeyi ve f/t PSA oranı sırasıyla 61,7±5,9 yıl, 10,5±

PROGNOSTİK PATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE S/T PSA ORANI İLİŞKİSİ
(Correlation Between The Pathologic Features and Free/Total PSA Ratios)

6,8 ng/ml ve $0,16 \pm 0,13$ idi. Hastaların cerrahi spesimenlerinde %27,5'inde (n=30) EKY, %23,9'unda (n=26) CSP, %10,1'inde (n=11) SVT, %36,7'sinde (n=40) perinöral invazyon mevcuttu. Serum total PSA düzeylerine göre gruplar arasında cerrahi spesimenlerdeki CSP, EKY, VST, perinöral invazyon varlığı ve patolojik evre yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$, Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 2. Serum total PSA düzeylerine göre gruplar arasında patolojik özelliklerin dağılımı

	<10 ng/ml		10-15 ng/ml		>15 ng/ml		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cerrahi sınır pozitifliği	12	46.2	8	30.7	6	23.1	0.2
Ekstra-kapsüler yayılım	18	60	7	23.3	5	16.7	0.6
Seminal vezikül tutulumu	3	27.3	5	45.4	3	25.3	0.07
Perinöral invazyon	19	47.5	15	37.5	6	15.0	0.5

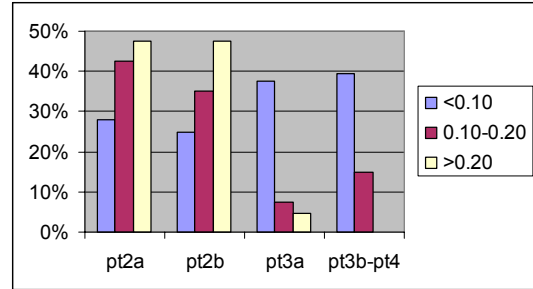


Şekil 1. Patolojik evre ve serum total PSA düzeyine göre hasta sayılarının dağılımı

Tablo 3. Ameliyat öncesi s/t PSA oranlarına göre gruplar arasında patolojik özelliklerin dağılımı

	<0.10		0.10-0.20		>0.20		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cerrahi sınır pozitifliği	12	54.6	7	31.8	3	13.6	0.03
Ekstra-kapsüler yayılım	15	60.0	9	36.0	1	4.0	0.001
Seminal vezikül tutulumu	7	70.0	3	30.0	-	-	0.009
Perinöral invazyon	13	37.2	18	51.4	4	11.4	0.165

s/t PSA oranına göre ise hasta grupları arasında cerrahi spesimenlerin patolojik özellikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. s/t PSA oranı <%10 olan grupta patolojik evre, CSP, EKY ve VST oranları diğer gruplardan daha yüksekti ($p < 0,05$, Tablo 3). s/t PSA oranı >0.20 olan grupta ise patolojik evre diğer gruplardan daha düşük idi ($p < 0,05$, Şekil 2).



Şekil 2. Patolojik evre ve ameliyat öncesi s/tPSA oranına göre hasta sayılarının dağılımı

Tablo 4. Ameliyat öncesi s/t PSA oranına göre hastaların ameliyat öncesi Gleason skorlarının dağılımı

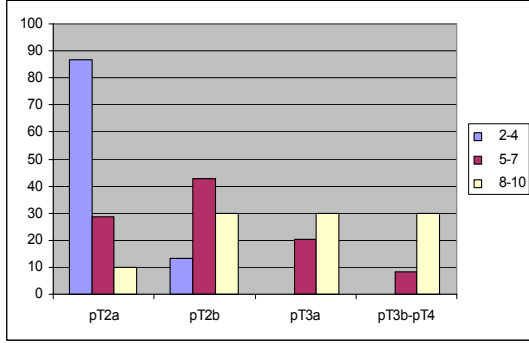
	2-4		5-7		8-10	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 0.10	3	9.4	23	71.9	6	18.8
0.10-0.20	7	17.5	30	75	3	7.5
> 0.20	1	4.8	20	95.2	-	-

Tablo 5. Ameliyat öncesi Gleason skoruna göre gruplar arasında patolojik özelliklerin dağılımı

	2-4		5-7		8-10		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Cerrahi sınır pozitifliği	-	-	19	73.1	7	26.9	0.0001
Ekstra-kapsüler yayılım	-	-	24	80.0	6	20.0	0.004
Seminal vezikül tutulumu	-	-	7	63.6	4	36.4	0.003
Perinöral invazyon	1	2.5	31	77.5	8	20.0	0.001

Ameliyat öncesi s/t PSA oranlarına göre hasta grupları arasında ameliyat öncesi Gleason skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,08$, Tablo 4). Bununla birlikte ameliyat öncesi Gleason skoru 2-4 arasında olan hastalarda patolojik evre ve cerrahi spesimende CSP, EKY, VST

ve perinöral invazyon oranı Gleason skoru yüksek olan hastalara göre daha düşüktü ($p<0.05$, Tablo 5, Şekil 3).



Şekil 3. Patolojik evre ve ameliyat öncesi Gleason skoruna göre hasta sayılarının dağılımı

TARTIŞMA

Günümüzde yerleşimli prostat kanserli hastaların tedavisinde radikal prostatektomi, hastaları tamamen kansersiz bırakma şansı ve yeni tekniklerin kullanımı sonrası istenmeyen yan etki oranlarının azalması nedenleriyle sıklıkla uygulanan tedavi şeklidir. Bununla birlikte hastaların cerrahi spesimenlerinin patolojik incelenmesi sonucu %20-50'sinde ekstra prostatik yayılım olduğu tespit edilmiştir¹¹. Cerrahi tedaviye uygun gerçek organa sınırlı prostat kanserli olguları daha iyi belirleyebilmek için görüntüleme yöntemleri yetersizdir¹²⁻¹³. Bu nedenle PSA prostat kanserinin erken tanısında, evrelendirilmesinde ve hastaların takibinde halen yaygın olarak kullanılan önemli bir tümör belirleyicisidir¹⁴.

Prostat bezinin duktal ve asiner epitelyumunda sentezlenen PSA, kimotripsine benzer şekilde serin proteaz aktivitesi taşımaktadır. Serumda PSA'nın büyük kısmı serin proteaz inhibitörleri ile kombine (çoğu α -1-antikimotripsin'e ve α -2 makroglobulin'e bağlı) halde iken çok küçük bir kısmı serbest olarak bulunur¹⁵. Prostat kanseri olan hastalarda PSA plazma proteinlerine daha büyük oranda bağlanmakta ve serbest PSA miktarında azalma olmaktadır^{16,17}. Daha önceki birçok çalışmada s/t PSA oranının yerleşimli prostat kanserinin erken tanısında değerli bir ölçüt olduğu gösterilmiştir^{16,18,19}. Catalona ve arkadaşları 773 hastayı içeren çalışmalarında serum PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan olgularda, s/t PSA için eşik değer %25 alındığında prostat kanserlerinin %95'inin ya-

kalandığı ve gereksiz biyopsiden kaçınma oranını %20 olduğunu rapor etmişlerdir²⁰. Diğer bir çalışmada ise aynı PSA aralığındaki (4-10 ng/ml) olgularda eşik değer olarak %20 alındığında gereksiz biyopsiden kaçınma oranı %29 olarak belirlenmiştir²¹.

PSA tanıda olduğu kadar prostat kanserli hastaların evrelendirilmesinde de yapılan çalışmaların odak noktalarından birini oluşturmuştur. Ancak tanıda olduğu gibi evrelemede de PSA tek başına yeterli değildir. Serum PSA düzeyinin doğrudan klinik ve patolojik evreyle ilişkili olduğu tespit edilmiş de patolojik evreyi önceden belirlemede yetersizdir. Çoğu araştırmacı, serum PSA düzeylerinin düşük (<4 ng/ml) ve yüksek (>20 ng/ml) olmasının patolojik evre ile iyi korelasyon gösterdiği konusunda birleşse de serum PSA düzeyi 4.0-20 ng/ml arasında olan hastalarda PSA'nın prediktif değeri kuşkuludur⁵. Bizim çalışmamızda da total PSA düzeylerine göre gruplar arasında radikal prostat spesimeninin patolojik özellikleri bakımından anlamlı fark yoktu.

Radikal prostatektomi uygulanmış yerleşimli prostat kanserli hastaların uzun dönem hastalığın seyri hastalığın patolojik evre ve grade'ine bağlıdır. Fakat bu ölçütlerin cerrahi öncesi net olarak bilinmesi mümkün değildir³. Yerleşimli prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi adayları olan hastalarda total PSA, dijital rektal inceleme ve biyopside belirlenen Gleason skoru kombinasyonunun patolojik evreyi büyük bir doğrulukla belirleyebildiği gösterilmiştir^{4,22}. Bunlara ek olarak s/t PSA oranının prognostik değeri ve patolojik evreyi belirlemedeki etkinliği üzerinde ise henüz fikir birliği yoktur. Southwick ve arkadaşları yüksek s/t PSA oranının agresifliği düşük prostat kanseri ile ilişkili olduğunu tespit ettiler²³. Morete ve arkadaşları 154 radikal prostatektomi uygulanmış hastada yüksek s/t PSA oranının şanslı patoloji (CST yok ve Gleason skor <7) ve organa sınırlı hastalık ile ilişkili olduğunu bildirdiler²⁴. Benzer olarak bizim çalışmamızda da s/t PSA oranı yüksek olan hastaların (>0.20) radikal prostatektomi spesimeninde CST, EKY, SVT ve pT3 ve üstü patolojik evre oranının daha düşük olduğu tespit edildi. Bununla birlikte, Erdem ve arkadaşları radikal prostatektomi uygulanmış 52 yerleşimli prostat kanserli hastayı içeren çalışmalarında patolojik özelliklerin göstergesi olarak s/t PSA oranının faydalı bilgiler sağlamadığını gösterdiler⁹. Benzer sonuçlar Okegawa ve arkadaş-

PROGNOSTİK PATOLOJİK ÖZELLİKLER İLE S/T PSA ORANI İLİŞKİSİ
(Correlation Between The Pathologic Features and Free/Total PSA Ratios)

ları tarafından da rapor edilmiştir⁸. Klinik olarak yerleşimli prostat kanserli hastaları içeren ve patolojik evre ile s/t PSA oranı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasındaki uyumsuzluk, çalışmalardaki metodolojik farklılık veya serum serbest ve total PSA düzeylerinin tespitinde farklı ölçüm yöntemlerinin kullanılmasına bağlı olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler yerleşimli prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi düşünülen hastalarda ameliyat öncesi s/t PSA oranının patolojik örneklerin özelliklerine göre hastalık seyri durumunu belirlemede faydalı bilgiler sağladığını göstermiştir. Bu verilerin doğrulanması ve klinik öneminin değerlendirilmesi için prospektif, multimerkez çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Boring CC, Squires TS, Tong T, et al:** Cancer statistics, 1994. CA Cancer J Clin. 44: 7-26, 1994.
- 2- **Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al:** Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol. 152: 1850-1857, 1994.
- 3- **Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al:** Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin North Am. 20: 713-725, 1993.
- 4- **Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al:** Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA. 277: 1445-1451, 1997.
- 5- **Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al:** The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol. 150: 110-114, 1993.
- 6- **Collins GN, Alexandrou K, Wynn-Davies A, et al:** Free prostate-specific antigen 'in the field': A useful adjunct to standard clinical practice. BJU Int. 83: 1000-1002, 1999.
- 7- **Morote J, Encabo G, de Torres IM:** Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. Eur Urol. 38: 225-229, 2000.
- 8- **Okegawa T, Noda H, Ohta M, et al:** Use of various combinations of free, complexed and total prostate-specific antigen levels as predictors of the pathologic stage of prostate cancer. Int J Urol. 8: 438-443, 2001.
- 9- **Erdem E, Atsu N, Akbal C, et al:** The free-to-total serum prostatic specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. Int Urol Nephrol. 34: 519-523, 2002.
- 10- **Aslan G, Irer B, Kefi A, et al:** The value of PSA, free-to-total PSA ratio and PSA density in the prediction of pathologic stage for clinically localized prostate cancer. Int Urol Nephrol. 37: 511-514, 2005.
- 11- **Ravery V, Chastang C, Toubanc M, et al:** Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. Eur Urol. 37: 449-455, 2000.
- 12- **Cornud F, Belin X, Flam T, et al:** Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences: prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. Br J Urol. 77: 843-850, 1996.
- 13- **McSherry SA, Levy F, Schiebler ML, et al:** Preoperative prediction of pathological tumor volume and stage in clinically localized prostate cancer: comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging. J Urol. 146: 85-89, 1991.
- 14- **Partin AW, Oesterling JE:** The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. J Urol. 152: 1358-1368, 1994.
- 15- **Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al:** Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. Clin Chem. 37: 1618-1625, 1991.
- 16- **Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al:** Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA. 274: 1214-1220, 1995.
- 17- **Egawa S, Soh S, Ohori M, et al:** The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan. Cancer. 79: 90-98, 1997.
- 18- **Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, et al:** 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: 187-194, 1995.
- 19- **Elgamal AA, Cornillie FJ, Van Poppel HP, et al:** Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. J Urol. 156: 1042-1047, 1996.
- 20- **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: 1542-1547, 1998.
- 21- **Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al:** Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology. 48: 55-61, 1996.
- 22- **Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al:** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology. 58: 843-848, 2001.
- 23- **Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, et al:** Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: A prospective multi-center clinical trial. J Urol. 62: 1346-1351, 1999.
- 24- **Morote J, Encabo G, Lopez MA, et al:** The free-to-total serum prostatic specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. BJU Int. 83: 1003-1006, 1999.