



The importance of prostate volume on prostate needle biopsy

Prostat iğne biyopsisinde prostat volümünün önemi

Ömer Gökhan Doluoğlu¹, Çetin Volkan Öztekin², Mehmet Karabakan², Alp Özgür Akdemir², Mesut Çetinkaya²

ABSTRACT

Objective: Although ultrasound-guided prostate needle biopsy is the gold standard method in the diagnosis of prostate cancer, biopsy schemes and the number of repeated biopsies are still controversial today. It is known that the rate of prostate cancer decreases with increasing prostate volume. In this study, we evaluated the effects of prostate volume on cancer detection in our patient series.

Material and methods: In our clinic, data for 992 patients who had gray zone PSA levels and whose 10 core biopsies were taken between 2004 and 2010 were evaluated. Among them, 500 patients from whom 6 to 8 biopsies were taken, whose information was lacking and who had suspicious cancer findings after digital rectal examination were excluded. Patient ages, free/total PSA levels (f/TPSA), PSA densities (PSAD), Gleason scores, and prostate volumes were compared for those patients in whom cancer was detected (Group 1) and benign pathology was found (Group 2). Student's t-test was used for statistical analysis.

Results: According to biopsy findings, prostate cancer was detected in 74 patients while no cancer was detected in 418 patients. The average age of Group 1 was calculated to be 65±8.6, while the average age of Group 2 was 64±8.1. The average prostate volume in Group 1 was 45±23 cc, while in Group 2 it was found to be 58±26 cc.

Conclusion: In line with the literature with the literature, the average prostate volume of the cancerous group was significantly lower. This supports the notion that cancer detection is more probable in small prostates than in high-volume prostates.

Key words: Biopsy; prostate cancer; prostate volume.

ÖZET

Amaç: Prostat kanserinin teşhisinde ultrason rehberliğinde prostat iğne biyopsisi altın standart yöntem olmasına rağmen, biyopsi şeması ve tekrarlayan biyopsi sayısı günümüzde halen tartışmalıdır. Prostat volümü arttıkça kanser yakalama oranının azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle kanser saptama oranını arttırmak için kor sayısının arttığı (lateral biyopsiler ve saturasyon biyopsileri) değişik protokoller oluşturulmuştur. Bizde bu çalışmada prostat volümünün kanser yakalama üzerine olan etkisini kendi hasta serimizde değerlendirdik.

Gereç ve yöntemler: Kliniğimizde 2004 ve 2010 yılları arasında PSA'sı gri zonda olup (2.5-10 ng/mL) 10 kor prostat biyopsisi alınan 992 hastanın verileri değerlendirildi. Parmakla rektal muayenede (PRM) kanser şüphesi olan, 6 ve 8 kor biyopsi alınan, verileri eksik olan 500 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kanser saptanan (Grup 1) ve patolojisi benign gelen (Grup 2) hastaların yaşları, free /Total PSA'ları (f/TPSA), PSA dansitele-ri (PSAD), prostat volümleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için student-t testi kullanıldı.

Bulgular: Biyopsi sonucuna göre 418 hastada kanser saptanmazken 74 hastanın sonucu Prostat Ca olarak geldi. Grup 1'de ortalama yaş 65±8.6 iken, Grup 2'de ortalama yaş 64±8.1 bulundu. Grup 1'de ortalama prostat volümü 45±23 cc iken Grup 2'de 58±26 cc bulundu (p=0.0001).

Sonuç: Literatürle uyumlu bir şekilde kanserli grupta prostat volümü anlamlı derecede düşüktü. Benzer şekilde f/T PSA oranı Grup 1'de daha düşüktü. PSAD ise daha yüksekti. Bu da küçük prostatlarda kanser saptama olasılığının yüksek volümlü prostatlara göre daha olası olduğunu desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Biyopsi; prostat kanseri; prostat volümü.

Giriş

Hodge ve ark.'larının^[1] 1989'da sextant biyopsi metodunu tariflemelerinden sonra, prostat

kanserinin (PCa) teşhisinde transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat iğne biyopsisi önemli bir yer tutmaktadır. Ancak sextant biyopsi tekniği ile kanserlerin %15

¹Clinic of Urology, Konya Numune Hospital, Konya, Turkey

²Clinic of Urology, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Submitted:
29.07.2012

Accepted:
21.11.2012

Correspondence:
Ömer Gökhan Doluoğlu
Azerbeycan Cd. Güzelbahçe Sitesi
8/13 Meram Konya 42060
Konya, Turkey
Phone: +90 312 473 04 62
E-mail: drdoluoglu@yahoo.com.tr

©Copyright 2013 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

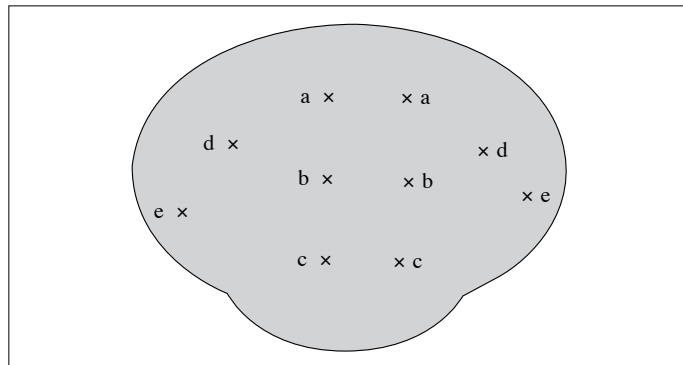
ila %31'inin atlandığını gösteren çalışmalar vardır.^[2,3] Uzzo ve ark.'ları^[4] ile Karakiewicz ve ark.'ları^[5] yaptıkları çalışmalarda prostat volümünün artması ile PCa yakalama oranlarının düştüğü gösterilmiştir. Letran ve ark.'ları^[6] prostat volümü 55.6 cc'den büyük olduğu zaman sextant biyopsi metodunun uygun olmadığını göstermişlerdir.

Son zamanlarda değişik biyopsi teknikleri geliştirilmesine rağmen günümüzde standart kor sayısı halen belirlenememiştir. Değişik kurumlar değişik metotlar uygulamaktadırlar. Bizim bu çalışmadaki amacımız kendi hasta serimizde prostat volümünün kanser saptamadaki önemini araştırmak ve güncel literatür eşliğinde prostat volümünün önemini tartışmaktır.

Gereç ve yöntemler

Kliniğimizde 2004 ve 2010 yılları arasında PSA'sı gri zonda olup (2.5-10 ng/mL) 10 kor prostat biyopsisi alınan 992 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Parmakla rektal muayenede (PRM) kanser şüphesi olan, 6 ve 8 kor biyopsi alınan, verileri eksik olan 500 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara ilk kez biyopsi uygulandı. Hastalar kanser saptanan (Grup 1) ve patolojisi benign gelenler (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların yaşları, free/Total PSA'ları (f/TPSA), PSA dansiteleri (PSAD), prostat volümleri karşılaştırıldı.

Tüm hastalardan 10 kor prostat biyopsisi alındı. 10 kor biyopsi klasik sextant biyopsiye ilaveten her iki tarafta lateral ve farlateral (midgland laterali ve far laterali) iki adet daha biyopsi alınarak uygulandı (Şekil 1). Prostat volümü hesaplamasında elipsoid formül $0.52 \times \text{length} \times \text{width} \times \text{height}$ kullanıldı. Tüm biyopsiler kliniğimizdeki iki ürolog (ÖGD ve VÖ) tarafından alındı. Anestezi için hastalara işlemten 10 dakika önce transrektal lidokain jel uygulandı. Tüm hastalara biyopsinin alınacağı gün kinolon grubu antibiyotik başlandı ve 3 gün verildi. İşlem lateral dekübit pozisyonunda, Otomatik biyopsi tabancasına 18 G tru-cut biyopsi iğnesi takılarak yapıldı. TRUS eşliğinde



Şekil 1. Biyopsi kor şeması

a: Base b: Midgland c: Apex d: Lateral e: Farlateral

biyopsi işlemi 7.5 mHz biplanar probu bulunan ultrason cihazı ile yapıldı (EUB-420, Hitachi Medical Corp, Tokyo Japan).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 16 Windows paket programı kullanıldı (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler student's t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik data lar ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen toplam 492 hastanın 74'ünde (%15) kanser saptandı. Grup 1 ve Grup 2'nin yaş ortalamaları sırası ile 65 ± 8.6 ve 64 ± 8.1 olarak bulundu ($p = 0.22$). Grup 1'deki hastaların ortalama prostat volümleri 45 ± 23 cc, Grup 2'deki hastaların ise 58 ± 26 cc olarak bulundu ($p = 0.0001$).

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların PSAD'leri sırası ile 0.18 ± 0.10 ve 0.13 ± 0.07 olarak bulundu ($p = 0.0001$). Grupların f/T PSA oranları ise sırası ile 0.17 ± 0.10 , 0.20 ± 0.10 olarak bulundu ($p = 0.037$). Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların karşılaştırmalı verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Komplikasyon olarak her gruptan iki hastada işlem sonrası acil gözlemlerde takip gerektirecek yüksek ateş gerçekleşti. Gözlemlerde uygulanan intravenöz antibiyotik tedavisi ile hastaların ateşleri düşürüldü. Ayrıca hastaneye yatmayı gerektirecek işeyememe, gros hematüri, rektal kanama ve epididimit hiçbir hastada gözlenmedi.

Tartışma

Prostat kanserinin kesin tanısı patoloji ile konur. İlk kez Hodge ve ark.'larının^[1] 1989 yılında tanımladıkları sextant (Sagittal planda base, midgland ve apexten bilateral örnek alınması) biyopsi tekniği, klinik önemli prostat kanserlerinin %15 ila %30'unu atlayabilmektedir.^[7-9]

Prostat kanseri yakalama oranına prostat volümünün etkisini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Ficarra ve ark.'ları^[10] eğer

Tablo 1. Grup 1 ve Grup 2'nin yaş, prostat volümü, PSAD ve f/TPSA değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Yaş	65 ± 8.6	64 ± 8.1	0.22
Prostat volümü (cc)	45 ± 23	58 ± 26	0.0001*
PSAD	0.18 ± 0.10	0.13 ± 0.07	0.0001*
f/T PSA	0.17 ± 0.10	0.20 ± 0.10	0.037*

PSAD: PSA dansitesi, f/T PSA: Free PSA'nın total PSA ya oranı, *: $p < 0.05$

prostat volümü >30 cc ise en az 8 kor biyopsi önermektedirler. Fransa'da yapılan bir çalışmada Guichard ve ark.'ları^[11] prostati <35 cc, 35-55 cc ve >55 cc olarak üç gruba ayırmışlar, 12 kor biyopsi alındığında kanser yakalama oranlarını sırası ile %45, %36 ve %28 bulmuşlardır. Yazarlar bu çalışmada ayrıca pozitif biyopsi grubunda prostat volümünü anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (39.7 cc vs 46.8 cc p<0.01). Scattoni ve ark.'larının^[12] yaptığı çalışmada prostat volümü 55 cc'den yüksek olduğunda 18 kor biyopsinin 12 kora göre daha üstün olduğu gösterilmiş ancak aynı çalışmada 55cc altındaki prostatlarda 12 ve 18 kor biyopsinin kanser yakalama oranlarının benzer olduğu bulunmuştur. Kliniğimizde 2005 yılından beri standart 10 kor biyopsi alınmaktadır. Çalışmamızda kanserli grupta prostat volümünün BPH grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkması yukarıdaki çalışmaları desteklemektedir.

Mantıken prostat büyüdükçe kanserli odağı yakalayabilmek için daha yüksek kor sayılı biyopsilerin alınması gerektiği açıktır. Bu nedenle büyük prostatlarda PCa yakalama oranını arttırmak için özellikle prostatın lateral bölgesinden ilave biyopsilerin alındığı değişik biyopsi şekilleri geliştirilmiştir.^[13,14] Çoğu araştırmacılar kanser yakalama oranını yükseltmek için daha fazla lateral zon örnekleme yapmaktadırlar.^[9,15] Durkan ve ark.'ları^[3] sextant biyopsiye ilaveten 2 kor transizyonel zondan, 4 kor periferik zondan biyopsi aldıklarında kanser yakalama oranının tek başına sextant biyopsiye göre %19 oranında arttığını bulmuşlardır. Eskiçorapçı ve ark.'larının^[16] yaptığı çalışmada sextant biyopsi tekniğine ilave lateral periferik zon biyopsileri eklenmesiyle kanser yakalama oranı %25.5 artmıştır. Bir başka çalışmada 10, 12 ve 13 kor prostat biyopsilerinin kanser yakalama oranını sırası ile %25, %22, %35 oranında arttırdığı gösterilmiştir.^[14,17,18]

Guichard ve ark.'larının^[11] yaptığı çalışmada 6, 12, 18 ve 21 kor prostat biyopsilerinin kanser yakalama oranları sırası ile %31.7, %38.7, %41.5, %42.5 bulunmuştur. Yakın zamanda 1,086 vaka üzerinde yapılmış bir çalışmada 12 kor biyopsinin 6 kor biyopsiye göre anlamlı derecede kanser yakalama oranını arttırdığı gösterilmiştir.^[19] Bu çalışmaların hepsinin mantığında yüksek volümlerde kor sayısının artmasıyla kanserli odağı yakalama ihtimalimizin artması yatmaktadır. PCa yüksek oranda periferik zondan gelişmektedir. Sextant biyopsi tekniğinin ilave örnekler ile laterale genişletilmesi kanser yakalama olasılığımızı arttıracaktır. Bizim çalışmamızda da PCa saptanan hastaların prostat volümü BPH saptananlara göre düşük bulunmuştur (45 cc vb. 58 cc). Negatif biyopsi grubunda volümün yüksek olması acaba kor sayısını arttırsaydık kaçırdığımız kanserleri yakalayabilir miydik sorusunu akla getirmektedir. Ama durum her zaman bu kadar basit olmamaktadır. Literatürde yüksek volümlü prostatlarda artan kor sayısının kanser yakalama oranına etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da çoktur. Bir çalışmada 12 kor extended biyopsinin sextant biyopsiden üstün olmadığı bulunmuştur.^[20]

Ung ve ark.'ları^[21] 750 hastadan 6 ila 18 kor biyopsi almışlar ve artan kor sayısının prostat volümü ile ilişkisinin prostat kanseri yakalama oranına etkisini incelemişlerdir. Prostat volümü arttıkça kanser yakalama oranının %40'dan %27'ye düştüğünü göstermişlerdir. Kor sayısı arttıkça kanser yakalama oranının farklı olmadığını göstermişlerdir (p=0.77). Ancak yazarlar bu çalışmada PSA aralığını çok geniş tutmuşlardır (0.3 to 67 ng/mL). Benzer şekilde Jones ve ark.'ları^[22] saturasyon biyopsisinin kanser yakalama oranını arttırmadığını bulmuşlardır.

Uzzo ve ark.'ları^[4] 50 cc'nin altındaki prostatlarda kanser yakalama oranının 50 cc üzerindekiyle göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (%38 vb. %23).

Ayrıca biyopsi kararını vermede yol gösterici olması bakımından birçok çalışmada PSA'nın değişik modifikasyonları ileri sürülmüştür. PSAD ve f/T PSA oranları bunlardan en sık kullanılanlarıdır. Benson ve ark.'ları^[23] çalışmalarında PCa olanlarda Benign prostat hiperplazisi (BPH) olanlara göre PSAD'ni anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Aynı yazar bir sonraki çalışmasında PSAD için 0.15 cut-of değeri belirlemiş ve bu değerin üzerinde PCa riskinin arttığını göstermiştir.^[24] Benzer şekilde Yu ve ark.'ı^[25] PSAD >0.20 olduğunda PCa riskinin PSAD <0.20 olanlara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir (%27.9 vb. %12.9). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar destekler nitelikte PCa ve BPH grubunda PSAD sırası ile 0.18±0.10 ve 0.13±0.07 bulunmuştur.

f/T PSA PCa ve BPH ayırımında en yaygın kullanılan parametredir. İlk defa alınan biyopsilerde f/T PSA oranının PCa saptanmasında bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.^[26-28] PSA 4-10 ng/ml olanlarda çoğu merkezde kullanılmaktadır. Çok merkezli prospektif bir çalışmada f/T PSA <0.10 olanlarda biyopsi ile %56 oranında kanser yakalanırken, f/T PSA >0.25 olanların yalnızca %8'inde kanser bulunmuştur.^[29] Ne yazık ki f/TPSA oranı oda ısı ve büyük BPH'lar gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Çalışmamızda f/T PSA oranı PCa grubunda literatürle uyumlu şekilde düşük bulunmuştur (0.17±0.10 vb. 0.20±0.10 p=0.037).

Sonuç olarak büyük prostatlı hastalarda PSA'nın yüksek çıkması beklenen bir durumdur. Bu hastalarda yüksek PSA nedeni ile gereksiz biyopsiler yapılabilmektedir. Günümüzde halen PSA'sı gri zonda olan hastalarda biyopsi kararını vermede yol gösterici olması bakımından en çok kullanılan PSA modifikasyonları PSAD ve f/T PSA'dır.

Büyük volümlü prostatlarda lateral periferik zondan örnekleme yapılan kor sayısının arttığı biyopsi teknikleri ile kanser yakalama oranları artmasına rağmen prostat volümüne göre ideal biyopsi kor sayısı halen net değildir. İdeal kor sayısını belirlemek için büyük hasta serili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Conflict of Interest / Çıkar Çatışması

No conflict of interest was declared by the authors.

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Author Contributions / Yazar Katkıları

Concept / Fikir – O.G.D.; Design / Tasarım – O.G.D., A.Ö.A.; Funding / Kaynaklar – O.G.D.; Data Collection and/or Processing / Veri toplanması ve/veya işlemesi – O.G.D., M.K.; Analysis and/or Interpretation / Analiz ve/veya yorum – Ç.V.Ö., A.Ö.A.; Literature Review / Literatür taraması – O.G.D.; Writer / Yazıyı yazan – O.G.D.; Critical Review / Eleştirel İnceleme – Ç.V.Ö., M.Ç.

Kaynaklar

1. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989;142:71-4.
2. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol 2004;171:1089-92. [CrossRef]
3. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Grene DR. Improving prostate cancer detection with an extended core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. BJU Int 2002;89:33-9. [CrossRef]
4. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. Urology 1995;46:831-6. [CrossRef]
5. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. Urology 1997;49:55-9. [CrossRef]
6. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR, Brawer MK. The effect of prostate gland volume on the yield of needle biopsy. J Urol 1998;160:1718-21. [CrossRef]
7. Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE, Fair WR. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. Urology 1997;49:113-8. [CrossRef]
8. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for detection of prostate cancer. J Urol 1998;159:471-6. [CrossRef]
9. Presti JC Jr, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol 2000;163:163-7. [CrossRef]
10. Ficarra V, Novella G, Novara G. The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. Eur Urol 2005;48:932-7. [CrossRef]
11. Guichard G, Larre S, Gallina A. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1,000 consecutive patients. Eur Urol 2007;52:430-5. [CrossRef]
12. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Dehò F, Maga T, Zanoni M, et al. Initial extended transrectal prostate biopsy are more prostate cancers detected with 18 cores than 12 cores? J Urol 2008;179:1327-31. [CrossRef]
13. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. Urol Int 1997;59:239-42. [CrossRef]
14. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol 1997;157:199-203. [CrossRef]
15. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: Indications and technique. J Urol 2003;169:12-9. [CrossRef]
16. Eskicorapci SY, Guliyev F, Akdogan B, Dogan HS, Ergen A, Ozen H. Individualization of the biopsy protocol according to the prostate gland volume for prostate cancer detection. J Urol 2005;173:1536-40. [CrossRef]
17. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, et al. An extended 10-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. Eur Urol 2004;45:444-8.
18. Beurton D, Barthelemy Y, Fontaine E. Twelve systematic prostate biopsies are superior to sextant biopsies for diagnosing carcinoma: a prospective randomized study. Br J Urol 1997;80:239.
19. Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, Huang KH, Yu HJ, Huang CY. Comparison of 6- and 12-core prostate biopsy in Taiwanese men: Impact of total prostate-specific antigen, prostate-specific antigen density and prostate volume on prostate cancer detection. Urol Int 2009;82:270-5. [CrossRef]
20. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores. Impact on cancer detection. J Urol 2000;164:388-92. [CrossRef]
21. Ung JO, San Francisco IF, Regan MM, DeWolf WC, Olumi AF. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. J Urol 2003;169:130-5. [CrossRef]
22. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol 2006;175:485-8. [CrossRef]
23. Benson MC, Whang IS, Pantuck A. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing Benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992;147:815-6.
24. Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. World J Urol 1993;11:206-13. [CrossRef]
25. Yu HJ, Lai MK. The usefulness of PSA density in patients with intermediate serum PSA level in country with low incidence of prostate cancer. Urology 1998;51:125-30. [CrossRef]
26. Sokoll LJ, Mangold LA, Partin AW, Epstein JI, Bruzek DJ, Dunn W, et al. Complexed prostate-specific antigen as a staging tool for prostate cancer: a prospective study in 420 men. Urology 2002;60:18-23. [CrossRef]
27. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng/ml range. J Urol 2002;168:504-8. [CrossRef]
28. Han M, Potter SR, Partin AW. The role of free prostate-specific antigen in prostate cancer detection. Curr Urol Rep 2000;1:78-82. [CrossRef]
29. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998;279:1542-7. [CrossRef]