

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ
TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDED PROSTATE BIOPSY**Prostat Biyopsisi: Endikasyon ve Kontrendikasyonlar**
Prostate Biopsy: Indications and Contraindications

Cabir Alan, Ali Erhan Eren

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Özet | Abstract

Prostat kanserinin tanısında kullanılan en önemli yöntemlerden biri transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan biyopsidir. TRUS ile prostat biyopsisi, serum PSA değeri yüksek olan ve/veya parmakla rektal muayene (PRM)'de kanser şüphesi olan erkeklerde endikedir. Bununla birlikte gri zondaki PSA değerine sahip hastada (4-10 ng/ml), biyopsi işleminin gerekliliği bazı parametreler ışığında (f/T PSA gibi) değerlendirilerek gereksiz biyopsiden kaçınılabılır. Ayrıca TRUS eşliğinde yapılan biyopsi her ne kadar minimal invaziv bir girişim olarak değerlendirilse de koagülasyon bozukluğu gibi bazı özel durumlarda yapıldığında ciddi problemler gelişmesine neden olabilir. Bu derlemede TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsisinin endike ve kontrendike olduğu durumlar güncel literatür bilgileri ışığında tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, prostat biyopsisi, transrektal ultrasonografi

One of the most important methods used for the diagnosis of prostate cancer is biopsy carried out with transrectal ultrasonography (TRUS). Prostate biopsy with TRUS is indicated for those males with a high serum PSA value and/or with the suspicion of cancer on the digital rectal examination. However, by evaluating the necessity for biopsy in a particular patient in the grey zone (4-10 ng/ml) according to the PSA value; one can avoid unnecessary biopsy with the aid of some parameters (e.g. f/T PSA). Although biopsy carried out with TRUS is considered to be a minimally invasive approach, it might lead to serious problems when carried out under certain conditions such as coagulation disorders. The present review discusses the cases where prostate biopsy carried out with TRUS is indicated and contraindicated in the light of the contemporary literature.

Key words: Prostate cancer, prostate biopsy, transrectal ultrasonography

Giriş

Prostat kanseri (PCa) batı toplumlarında erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. PCa 1950'lere kadar parmakla rektal muayene (PRM) ile tanı konulmaktaydı. Tarihsel gelişimine bakıldığında prostat biyopsileri ilk tanımlandığı 1930'lu yıllarda parmak kılavuzluğunda, önceleri transperineal yolla, daha sonraları ise Astraldi tarafından tanımlanan transrektal yolla yapılmaya başlanmıştır.(1) Transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması ve parmak kılavuzluğunda alınan biyopsilerin yerini alması, serum PSA düzeyi ölçümünün kliniklerde yaygın olarak kullanılmaya başladığı 1980'leri bulmuştur. PSA ve TRUS ile prostat biyopsi tekniklerinin kullanıma girmesiyle lokalize PCa tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Hodge ve arkadaşları ilk sistematik biyopsiyi, altı kadran "sekstant" biyopsi olarak tanımlamışlardır.(2) Bu klasik yöntemde biyopsi parasagittal düzlemde her iki prostat lobunun taban, orta kesim ve apeksinden özellikle periferik zonlara denk gelecek şekilde toplam 6 kadrandan alınır. Lezyon biyopsilerinden üstün olmakla birlikte bu yöntemde de %15 ile %34 arasında değişen oranda kanserin atlanabileceği bildirilmiştir.(3, 4) Bu yöntemin en önemli 2 dezavantajı peri-

ferik zonun (PZ) yetersiz örneklenmesi ve farklı prostat hacimlerini kompanse edecek yeterlilikte olmamasıdır. Altı kadran biyopsi sisteminin duyarlılığı sadece 2 cm'den büyük kanserler göz önüne alınırsa %83.3, PZ kanserlerinde %71.4, bu ikisi için özgülüğü ise sırasıyla %97.3 ve %97.2'dir. Transizyonel zon kanserlerinde ise altı kadran biyopsinin duyarlılığı %33.3'e düşmektedir.(5) Son yıllarda çok sayıda araştırmacı tarafından standart altı kadran tekniğe alternatif olarak 8-13 kor biyopsi alınması önerilmiş ve bu sayede kanser saptama oranlarının arttığı bildirilmiştir.(6, 7)

Prostat Biyopsisi Endikasyonları

TRUS ile prostat biyopsisi, serum PSA değeri yüksek olan ve/veya PRM'de kanser şüphesi olan erkeklerde endikedir. Ayrıca yaşam süresi beklentisi 10 yılın üzerinde olan erkeklerde kanser şüphesi varsa ve tedavi gerekecekse yapılmalıdır.

Prostat biyopsisi kesin endikasyonları

1. PSA yüksekliği
2. Anormal PRM bulguları
3. Yıllık PSA velositesinin 0.75 ng/ml üzerinde olması

Prostat biyopsisi kısmi endikasyonları

1. Total PSA değeri gri zonda (4-10 arası) olanlarda, s/t PSA oranının %20'nin altında olması
2. Pro-PSA/s PSA oranının %1.8'in üzerinde olması
3. Başarısız olan radyoterapi (RT) sonrasında rekürrens saptanması için
4. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) veya atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) tanısı sonrası izlem biyopsilerinde (3-6 ay)

PSA Yüksekliği

Serum PSA düzeyi PCa'nın yanında BPH, prostatit, yaşlanma, prostatik infarkt gibi benign durumlarda da artış gösterir. Serum PSA değerinin yüksek olması kanser açısından tek başına PRM veya TRUS ile tespit edilen bir lezyondan daha değerlidir. Serum PSA değeri ne kadar artarsa kanser ihtimali de o ölçüde artmaktadır.(8) PSA ve PRM'nin tek başlarına pozitif prediktif değerleri (PPD) sırasıyla %42.1 ve %31.4 olarak belirlenmiştir. Birlikte kullanımlarında bu değer %60 düzeyine yükselmektedir.(9) Her ne kadar kanser için serum PSA değerleri en yüksek PPD'yi olan test olsa da PSA'nın parmakla muayene yapılmadan tek başına kullanılmasının yeterli olamayacağı bildirilmiştir. PSA eşik değeri 4 ng/ml kabul edildiğinde her 5 erkekten birisindeki kanser tanısız kalmaktadır.(10) Serum PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan olgularda biyopsi yapıldığında sadece %25'inde kanser saptanabilmesi ise prostatta kanser varlığını gösteren PSA değerinin ne olması gerektiği sorunu daha da içinden çıkılmaz bir noktaya getirmektedir. Bundan dolayı, PSA testinin güvenilirliğini arttıracak yaşa veya ırka özgü PSA, PSA dansitesi, yıllık PSA artışı (PSA velositesi), serbest PSA (sPSA) ve kompleks PSA gibi yeni yöntemler gündeme gelmiştir.

PSA Dansitesi

Normal prostat epitelyumu, serum PSA seviyesine 0.1 ng/ml'lik bir katkıda bulunur. BPH dokusunun katkısı 0.3 ng/ml, kanserinki ise 3.5 ng/ml olarak tahmin edilmektedir.(11) PSA dansitesi, serum PSA düzeyinin transrektal ultrasonografi ile ölçülen prostat hacmine bölünmesiyle elde edilir. İki önemli konu PSA dansitesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunlar prostat hacmini ölçen cihaz ve doktorun farklılık göstermesi ve bireyler arasında stroma epitelyum oranının farklılıklar göstermesidir. PSA'yı sadece prostatik epitelin üretiyor olması ve TRUS ile stroma miktarının tahmin edilemiyor olması PSA dansitesinin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebeple PSA dansitesi kullanımı ile ilgili yapılan bildirimler uyumlu değildir Normal PRM ve PSA 4-10 arasında PSAD 0.10 ve 0.15 olarak alındığında PPD sırasıyla %20, %32, %29, %31 olarak bildirilmiştir. (12, 13). Catalona ve arkadaşları PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda PSAD 0.15 kestirim değeri alınarak yapılan biyopsilerde kanserlerin %50'ye yakınının saptanamayabileceği bildirmişlerdir.(14)

Yaşa Özgü PSA

PSA değerinin yaşa bağlı olarak değişiklik göstermesi sebebiyle Oesterling tarafından yaşa özgü toplam PSA sınırları tanımlanmıştır.(15) Bu sayede yaşa özgü PSA'ya göre biyopsi endikasyonu konulması, genç hastalarda erken tanı konmasını sağlarken, yaşlı hastalarda tanı konulamayan kanser sayısını kabul edilebilir düzeyde tutmayı sağlar (Tablo 1).

PSA Velositesi

PCa olan kişilerde benign prostat hiperplazisine oranla PSA değeri daha hızlı yükselir. 0.75 ng/ml veya daha yüksek yıllık PSA artışı PCa için anlamlıdır ve prostat biyopsisi için endikasyon oluşturur.

Anormal Parmakla Rektal Muayene (PRM) bulgusu

PCa için bilinen en eski tanı yöntemidir. PRM'de prostatın düzensiz ve sert olması PCa'yı düşündürür. Palpabl prostat nodüllerinin sadece 1/3'ü aslında PCa'dır. Geri kalan 2/3'ü ise BPH, prostat taşı, prostatit, seminal vezikül anomalileri ve rektal patolojilerdir. Normal PRM bulguları PCa riskini tam olarak ekarte ettirmez. PRM için PPD %23 ile %56 arasında değişmektedir.(16) Belirgin PCa riski nedeniyle, PRM'sinde patoloji saptanan erkeklerden PSA düzeyleri ne olursa olsun biyopsi alma gerekliliği vardır. Sadece PRM kullanıldığında kanserlerin %23-%45'ini atlanmaktadır.(17) Stamey 3 ml'den küçük hacimli kanserlerin %18'inde ekstrakapsüler yayılım olduğunu göstermiştir. Bu kadar küçük tümörlerin PRM'de tanınabilmesi çok zordur. Subjektif bir değerlendirme olması, duyarlılığının yalancı negatiflik nedeniyle düşük oluşu, düşük prediktivitesi nedeniyle PRM tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamaz. Ancak TRUS ve PSA ile birlikte kullanıldığında güvenilirliği artar.(18)

Yıllık PSA Velositesi

Yıllık PSA artışını gösteren velosite ilk tanımlandığı yıllarda, yılda 0.75 ng/ml'yi aşan PSA artışlarının %72 sensitivite ve spesifite ile yüksek risk PCa ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.(19) Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle ilk PSA değeri 4 ng/ml üzerinde olan olgularda düşük duyarlılık ve özgünlük değerleri elde edilmiştir.(20) Kısa süreli PSA artış epizotları (örneğin geçici inflamatuvar süreçlerden dolayı) serum PSA seviyelerinin yaşla olan tedrici doğal yükselmeleri PSA velositesinin limitli kullanımına neden olmaktadır.(21) Eastham ve arkadaşları 4 yıllık periyotta tek bir anormal PSA değeri olan erkeklerin çoğunda nihayetinde PSA seviyelerinin normale indiğini bildirmişlerdir. Bu da bize bireydeki PSA fluktuasyonlarının yanlış pozitif yoruma neden olabileceğini göstermektedir.(22)

Son yapılan çalışmalarda tümör evresi, grade'i ve radikal prostatektomi sonrası rekürrens zamanını tahmin etmek için tedavi öncesi yıllık PSA velositesi konsepti öne sürülmüştür. D'Amico ve arkadaşları şaşırtıcı bir şekilde 2 ng/ml'den fazla yıllık PSA velositesi olan erkeklerde, olmayanlara göre PSA

relapsı ve kanserden ölüm için geçen sürenin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir.(23) Buna göre teşhis öncesi yıllık PSA velositesi değerlendirilmesi lokal terapiden muhtemelen fayda görmeyecek adayların tespitinde umut veren bir yaklaşım olabilir.

s/t PSA Oranı

PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan ve dijital rektal muayenesinde şüpheli bulguları olmayan hastalarda PCa belirleme oranını arttırmak ile gereksiz biyopsi oranını azaltmak amacıyla serbest/total PSA oranı bu aralıktaki PSA düzeyinde biyopsi kararını vermede yardımcı olmaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda serbest PSA'nın total PSA'ya oranının PCa'lı hastalarda, BPH'lı hastalara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Catalona ve arkadaşları tarafından yapılan 773 hastalık çalışma sonucunda PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda eşik değeri %25 olarak alınan serbest PSA oranı ile kanserlerin %95'i saptanırken gereksiz biyopsi oranı %20 azaltılmaktadır.(24) Bu çalışmada %25'in üzerinde serbest PSA oranı olan olguların daha çok yaşlı popülasyonda olan ve daha az agresif tedavi gereksinimi olan kişiler olduğu belirtilmektedir. Bir diğer çalışmada %23 eşik değeri ile şüpheli muayene bulgusu olmayan PSA değeri 4-10 ng/ml arasında olan hastalarda kanser saptama oranı %21.4 olarak bulunmuş ve gereksiz biyopsinin %18 azaltılarak kanserlerin %94.4'ünün saptandığı belirtilmiştir.(25) Morote ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada %10 eşik değer değerinin %91 duyarlılık ve 86 özgüllükte olduğu belirtilmektedir.(26) Thakur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %10 eşik değer değeri ile %54 duyarlılık ve %83 özgüllük sağlandığı aynı grupta %16 eşik değeri ile duyarlılık %85'e çıkarken özgüllük %67'ye gerilemektedir. Oranın eşik değerinin daha artırılması duyarlılığı arttırmazken özgüllük %40'lara gerilemektedir.(27) Luderer ve arkadaşları %20 eşik değeri ile %80 duyarlılık ve %49 özgüllük değerlerini saptadıklarını bildirmişlerdir.(28)

ProPSA/sPSA

PCa'lı olguların serumlarındaki serbest PSA'nın yaklaşık %30'unun proPSA tarafından oluşturulduğu bildirilmiştir.(29) Düşük PSA seviyelerindeki (PSA 2.5-4.0 ng/ml) proPSA/sPSA oranı %1.8'in üzerinde olduğu durumlarda %90 duyarlılık ve %19 özgüllük elde edildiği bildirilmiştir.(30)

Başarısız Olan RT Sonrasında Rekürrens Saptanması

RT'den sonra PSA'nın nüks öngörü değeri daha azdır. External RT veya brakiterapi uygulanan hastalarda PSA hiç bir zaman saptanamaz düzeye kadar gerilemeyeceği için, ölçülebilir serum PSA değerleri, uygulanan tedavinin başarısız olduğu anlamına gelmez. Ancak tedavi sonrası PSA değeri (nadir PSA), ne kadar düşük düzeye inerse, tedavinin o ölçüde etkin olduğu anlamına gelmektedir. RT sonrasında benign ve malign glandlar PSA üretebileceğinden, mevcut

Tablo 1. Yaşa göre PSA değerleri

Yaş (yıl)	PSA Değeri (ng/ml)
40-49	0-2.5
50-59	0-3.5
60-69	0-4.5
>70	0-6.5

PSA seviyesi rezidüel malign ve/veya benign glandüler doku kaynaklı olabilir.(31, 32) RP aksine, primer RT sonrası PSA daha yavaş düşer ve ölçülen en düşük değer nadir PSA olarak tanımlanır. Nadir PSA'ya ulaşması için geçen süre ise ortalama 18 ay (12-42 ay) olarak bulunmuştur.(33) RT'den sonra biyokimyasal nüks tanısı konusunda literatürde birbirinden çok farklı bilgiler mevcuttur. Bu yüzden ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) bu konuda bir birliktelik sağlamak amacıyla bir komite oluşturmuş ve birtakım kararlar alınmıştır. Buna göre primer RT'den sonra nadir değere düşen PSA'nın ardışık ölçülen üç değerinin yüksek çıkması, biyokimyasal nüks olarak kabul edilmiştir.(34) PSA ölçümlerinin ilk 2 yıl 3-4 ayda bir, sonraki yıllarda 6 ayda bir yapılması önerilmiştir. RT sonrası PSA'sı yükselen hastalarda rekürrens saptanması için biyopsi yapılmalıdır.

Yüksek Dereceli PIN veya ASAP Tanısı Sonrası İzlem Biyopsileri

Patoloji sonucu ASAP olarak rapor edilen hastalarda biyopsinin tekrarlanma endikasyonu vardır. ASAP aslında patoloj tarafından adenokarsinom tanısına tam olarak varılmadığını ancak söz konusu odakta kanser şüphesinin olduğunu ifade eder.(35) ASAP bir tanı olmaktan çok karsinomu taklit eden atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, kalabalıklaşma gösteren benign bezler, reaktif atipi gibi benign durumlar veya yüksek dereceli PIN (H-PIN) ve tanı konamamış küçük adenokarsinom alanlarını da içeren farklı lezyonlar grubunu yansıtmaktadır.(36) ASAP tanısı alan olguların önemli bir kısmı tanı konamamış adenokarsinom grubunu içerir. Diğer bir kafa karıştırıcı sonuç ise H-PIN'dir. H-PIN için 4 ana yapı tanımlanmıştır. Bunlar düz, mikropapiller, kribriform, tomurcuklanma şeklinde olup bunlar dışında nadir görülen köpüksü, taşlı yüzük ve müsinoz tipleri de vardır.(37)

Bundan 10 yıl öncesine kadar, biyopside H-PIN saptanması tekrar biyopsi endikasyonu doğuruyordu.(38) Biyopsilerde kadran sayısının artırılması ile birlikte bu endikasyonun doğru olmadığı, H-PIN varlığının kanser çıkma riskini ve sıklığını artırmadığı sonucuna ulaşıldığı için tekrar biyopsi endikasyonu olmadığı belirtildi.(39) Bu nedenle, H-PIN saptanan olgularda tekrar biyopsi yapma endikasyonlarının yeniden ele alınması gerekmektedir. Güncel prostat biyopsi tekniklerinde örnekleme sayısının artması, buna bağlı küçük ve düşük evreli kanserlerin daha fazla tanı alınması, yalnızca HPIN için biyopsi yapılmamasının nedeni olarak

gösterilmektedir. İlk biyopside örnekleme sayısı düşük ise (6 ve daha az), tekrar biyopsilerde kanser çıkma oranı daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle yeterli örnekleme yapılmış olgularda tekrar biyopsilerin 6-12 ay sonra yapılması önerilmektedir.(40) George ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4 veya daha fazla kadranda H-PIN saptanması durumunda, olguların tekrar biyopsilerinde %39 oranında prostat kanseri çıkacağını söylemekte, bu oranın H-PIN saptanan olgulardaki risk oranı olan %23-32.2'den ve benign tanısı alan olgulardaki %19-26.2 oranından daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu sonuç ile, 4 ve daha fazla kadranda H-PIN saptanan olgularda tekrar biyopsinin gerekliliğine karar verilebileceği sonucuna ulaşılmaktadır.(40)

Kontrendikasyonlar

Biyopsinin kontrendike olduğu durumlar ciddi koagülopati, ağırlı anorektal durumlar, rektum tümörü, şiddetli immunsüpresyon, akut prostatit ve son 6 hafta içinde geçirilmiş bakteriyel prostatittir. Şiddetli hemoroid, anal fissür, abdominoperineal rezeksiyon gibi durumlarda biyopsi transperineal yoldan gerçekleştirilebilir.

Antikoagülan Tedavi Kesilmeli mi?

Yaygın uygulama kanama riskini en aza indirmek için işlem öncesi ASA, tiklopidin, klopidogrel ve NSAI ilaçların kesilmesidir. Eğer kesilecekse ASA 7-10 gün öncesinden bırakılmalıdır. Warfarinin ise girişimden birkaç gün öncesinden kesilmesi yeterli olabilir. Biyopsi öncesi hastaya antikoagülan tedaviyi primer olarak başlayan hekim ile görüşülerek tedavinin düzenlenmesi yerinde bir yaklaşım olacaktır.

Sonuç

Günümüzde biyokimya, radyoloji, nükleer tıp ve tıbbi genetikteki teknolojik gelişmelere rağmen PCa'yı organa sınırlı iken saptayacak ve gereksiz biyopsi yapılmasını engelleyecek yöntem ve tetkik bulunmamaktadır. Halen PRM ve PSA en önemli iki tanı aracıdır. PSA'nın tanı değeri hastanın yaşı, prostat hacmi, s/t PSA oranı ve yıllık PSA artışı gibi hususlar dikkate alındığında daha da artmaktadır. Belirgin PCa riski olan kişilerde re-biyopsi yapmaktan çekinilmemelidir.

Kaynaklar

1. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutaneous Rev* 1937;41-2
2. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989;142:66-70.
3. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-4.
4. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-5. [\[CrossRef\]](#)
5. Terris MK. Transrectal ultrasound appearance of squamous cell carcinoma involving the prostate. *Urol Int* 1999;63:133-5. [\[CrossRef\]](#)
6. 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;157:199-202. [\[CrossRef\]](#)
7. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163:152-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990;143:1146-52.
9. Pound CR, Partin AW, Epstein JL, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997;24:395-406. [\[CrossRef\]](#)
10. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA.* 1997;14:277:1452-5. [\[CrossRef\]](#)
11. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med* 1987;317:909-16. [\[CrossRef\]](#)
12. Martinez-Pinheiro L, Garcia Mediero P, Gonzalez Gancedo JM, Taberero A, et al Probability of prostate cancer as a function of the percentage of free prostate specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *World J Urol* 2004;22:124-31.
13. Morote J, Raventós CX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. *J Urol* 1997;158:502-4. [\[CrossRef\]](#)
14. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Use of the percentage of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med* 1996;1:335:345-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Bergstralh EJ, Roberts RO, Farmer SA, Slezak JM, Lieber MM, Jacobsen SJ. Population-based case-control study of PSA and DRE screening on prostate cancer mortality. *Urology* 2007;70:936-41. [\[CrossRef\]](#)
17. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539. [\[CrossRef\]](#)
18. Makarov DV, Loeb S, Magheli A, Zhao K, Humphreys E, Gonzalzo ML, et al. Significance of preoperative PSA velocity in men with low serum PSA and normal DRE. *World J Urol* 2011;29:11-4. [\[CrossRef\]](#)
19. Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E: Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol.* 1988;139:1235-41.
20. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res.* 1992;52:3323-8. [\[CrossRef\]](#)

21. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20. [\[CrossRef\]](#)
22. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1997;158:1867-9. [\[CrossRef\]](#)
23. D'amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;8:351:125-35. [\[CrossRef\]](#)
24. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS: Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol* 1997;158:2162-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Di Santostefano RL, Lavelle JP. The economic impact of prostate cancer screening and treatment. *N C Med J* 2006;67:158-60.
26. Morote J, Ravento's CX, Lorente JA, et al: Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng/ml. *J Urol* 1997;158:502-4. [\[CrossRef\]](#)
27. Thakur V, Singh PP, Talwar M, Mukherjee U. Utility of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratio in diagnosis of prostate carcinoma. *Disease* 2003-2004;19:287-92.
28. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate specific antigen improves diagnostic performance of prostate specific antigen in the diagnostic grey zone of total prostate specific antigen. *Urology* 1994;46:187-94.
29. Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, Partin AW, Carter HB, Veltri RW . ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program.
30. Khan MA, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold LA, Mohr P, Mikolajczyk SD, et al. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology* 2004;64:1160-4. [\[CrossRef\]](#)
31. Zagars GK, Pollack A: The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostatespecific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer*. 1993;72:832-42. [\[CrossRef\]](#)
32. Fichtner J. The management of prostate cancer in patients with rising prostate-specific antigen level. *BJU Int* 2000;6:181-90. [\[CrossRef\]](#)
33. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1140-50. [\[CrossRef\]](#)
34. Quero L, Mongiat-Artus P, Ravery V, Hennequin V, Maylin C, Desgrandchamps F, Hennequin C. Salvage radiotherapy for patients with PSA relapse after radical prostatectomy: comparisons among ASTRO and Phoenix biochemical failure definitions. *Cancer Radiother*. 2009;13:267-75. [\[CrossRef\]](#)
35. Epstein JI. How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term "ASAP". *Hum Pathol*. 1999;30:1401-2. [\[CrossRef\]](#)
36. Schlensinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1201-7.
37. Kronz JD, Shaik AA, Epstein JI: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol* 2001;32:389-95. [\[CrossRef\]](#)
38. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998;52:803-7. [\[CrossRef\]](#)
39. Moore CK, Karikhehalli S, Nazeer T, Fisher HAG, Kaufman RP, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary area. *J Urol* 2005;173:70-2.
40. Netto GJ, Epstein JI. MD and Jonathan I. Epstein, MD Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1184-8.