Özgün araştırma / Original research

Hangi prostat spesifik antijen değeri önemli?

Which prostate spesific antigen level is important?

Sebahattin Albayrak, Serhat Tanık, Kürşad Zengin, Hasan Bakırtaş, Muhammed Abdurrahim İmamoğlu, Mesut Gürdal

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Yozgat

Geliş tarihi (Submitted): 08.01.2014
Kabul tarihi (Accepted): 03.04.2014

Yazışma / Correspondence
Yrd. Doç. Dr. Sebahattin Albayrak
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Eğitim ve Uygulama Hastanesi,
Üroloji Ana Bilim Dalı, Yozgat
E-mail: salbayrak77@hotmail.com
Tel: 0505 518 67 71

Özet

Amaç: Biz bu çalışmamızda kliniğimizde transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsilerinde prostat spesifik antijen (PSA) sonuçlarına ve serbest PSA/ total PSA oranlarına göre prostat kanseri saptama oranlarını, Gleason gradelerini, malignite izlenen kor sayılarını ve malignite saptanan korların ortalama malignite yüzdesini paylaşarak biyopsi endikasyonları konusundaki belirsizliğin giderilmesine katkıda bulunmak istedik.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012- Kasım 2013 arasında ortalama yaşları 66 (45-75) olan TRUS eşliğinde biyopsi yapılan 184 hastanın işlem öncesi ölçülen PSA değerleri ile patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar PSA değerleri 2.5-4 ng/mL, 4.1-10 ng/mL ve >10 ng/mL olacak şekilde (grup 1, 2 ve 3) ve PSA değerleri 2.5-10 ng/mL arasında olanların serbest/total PSA değerleri hesaplanarak serbest/ total PSA değerleri <0.1, 0.1-0.25 ve >0.25 olacak şekilde (grup A, B ve C) 3 gruba ayrıldı. Serbest/ total PSA oranları ve PSA değerlerine göre klinik önemli PKA'lar (prostat kanseri) istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuç: PSA değerlerine göre ayrılan 1. ve 3. grupta elde edilen veriler (%25 ve %51.2) daha önceki çalışmalarla paralel malignite saptama oranlarına sahipti. 2. grupta elde edilen %17.1 kanser saptama oranının ise önceki çalışmalara göre daha düşük olduğu görüldü. Serbest/total PSA değerlerine göre 0.1'in altı ve 0.1-0.25 arası değerlerde malignite saptama oran-

Abstract

Objective: We aimed to present our transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy results in correlation with prostate specific antigen (PSA), free/total PSA levels, cancer detection rates, Gleason scores, cancer ratios of total cores and percentages in these cores, thus providing information to the literature.

Material and Methods: 184 patients with a mean age of 66 (45-75) underwent TRUS guided biopsy between January 2012 and November 2013. The PSA levels were compared with pathological results retrospectively. Patients were grouped according to their PSA levels; PSA levels between 2.5 and 4 ng/ml (Group 1), between 4.1 and 10 ng/ml (Group 2), and >10 ng/ml (Group 3). Patients with PSA levels between 2.5 and 10 ng/ml subdivided into 3 groups according to their free/total PSA levels; <0.1, 0.1-0.25, and >0.25 (Group A,B,C). Prostat cancer (PCA) patients were evaluated with PSA levels and free/total PSA ratios.

Results and Conclusions: In the Group 1 and 3, malignancy rates (%25 and %51.2) were paralel to the literature. In the Group 2 malignancy rate was %17.1, and lower than the results in the literature. In Group A and B, malignancy rates (%33 and %20.6) were similar to the literature, while in Group C it was higher (%8.3). We found that the cutoff value of free/total PSA ratios at 0,12 has a predictive value to dedect clinical important PCA. We suggest that this cutoff value to predict clinical important PCA should be

ları (%33.3 ve %20.6) daha önceki çalışmalara paralel olarak 0.25'in üzeri değerlerde malignite saptama oranına (%8.3) göre daha yüksek olarak bulundu. Çalışmamızda hesaplanan ve klinik önemli PKA'ların saptanmasında kullanılabilecek olan serbest/total PSA 0.12 cutoff değeri daha geniş serilerle desteklenmelidir. İlk olarak çalışmamızda kullandığımız ortalama PKA yüzdesinin ise yine klinik önemli PKA'ların saptanmasında kullanılan ve tümörün klinik seyri hakkında bilgi verebilecek olan tümör volümü hakkında öngörü sağlayabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen, prostat kanseri, transrektal ultrason kılavuzluğunda biyopsi

studied in larger randomize controlled series. The prostate cancer ratios in the prostatic biopsy specimen which is firstly used in our study was correlated with the clinically important prostate cancer rates, and tumor volume.

Key Words: Prostate specific antigen, prostate cancer, transrectal ultrasound-guided biopsy

Giriş

Prostat spesifik antijen (PSA) prostat kanserinin en önemli tümör markerıdır. PSA'nın kullanılmasıyla birlikte daha çok tümöre erken evrede tanı konulmakta ve parmakla rektal muayene (PRM) ile palpe edilebilir seviyeye gelmeden önce tedavi edilebilmektedir. Ancak aynı zamanda klinik olarak önemsiz olan birçok kanser de tespit edilmektedir. Hastaların PSA değerleri yükseldikçe prostat kanseri saptanma ihtimalinin arttığı bilinmektedir. PSA'nın tümörün evre ve volümüyle doğru orantılı olarak yükseldiği bilinen bir gerçektir. PSA ayrıca prostat hacminden, tümör grade'i, evresi, hasta yaşı ve ırkından da etkilenmektedir (1). Epstein ve arkadaşları biyopsi bulgularını değerlendirerek klinik olarak önemsiz prostat kanserini öngörmede şu kriterleri ortaya koymuşlardır; Gleason grade ≤6, pozitif kor sayısı ≤2, hiçbir korda %50'den fazla tutulum olmaması ve PSA dansitesi (PSAD) <0.15 (2). Başka bir çalışmada kanser volümü <0.5 cm^3, Gleason grade 4 ya da 5, ekstraprostatik yayılım olmayan hastaları masum (indolent) prostat kanseri (PKA) olarak tanımlamışlardır (3).

Yapılan çalışmalarda PSA 1 ng/mL'nin altı ve 1.1-2 ng/mL olan hastalarda PKA oranları sırasıyla %9 ve %17 olarak saptanmıştır (4). Başka bir çalışmada ise PSA 4.1-10 ng/mL arası saptanan kanserlerin %30'unda ekstraprostatik kanser yayılımı olduğu ve organa sınırlı kanserlere kıyasla bu kanserlerin belirgin olarak daha kötü sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir (5). Aynı grup tarafından daha sonra yapılan çalışmada PSA 2.5-4 ng/mL aralığında halen %22 kanser saptanabileceği gösterilmiş ve 2.5 ng/mL kestirim düzeyi özellikle genç grupta yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (6). PSA 4 ng/mL'nin altı olan hastalarda organa sınırlı olmayan PKA oranı %25-35, masum PKA oranı ise %5-15'dir (7-9). PSA 2.6-4 ng/mL aralığında kanser saptama oranı %27.8 iken 4.1-10 ng/mL aralığında ise %30.8 olarak hesaplanmıştır (10). Prospektif çok merkezli bir çalışmada PSA 4-10 ng/mL arası hastalarda yapılan biyopsi sonuçlarında serbest/total PSA oranına göre %10'un altı hastalarda kanser saptama oranı %56, %25'in üstü hastalarda ise %8 olarak hesaplanmıştır (11).

Yaşam boyunca klinik PKA' ne yakalanma olasılığı %17 olarak bulunmuş iken ölüm riskinin sadece %3 olarak bulunması her PKA' ya tanı koymanın gerekliliğinin sorgulanmasına yol açmaktadır (12,13). Etzioni ve ark. ise gereksiz tanı oranının beyaz ırkta %15, siyah ırkta ise %37 olduğunu bildirmişlerdir (14). Kanseri öngörmede daha başarılı olabilmek ve PSA'nın özgüllüğünü arttırmak için serbest PSA/total PSA oranı, PSA velositesi, PSA dansitesi, yaşa göre PSA, kompleks PSA, B-PSA ve pro-PSA gibi yeni parametreler geliştirilmiştir. Tüm PSA değerlerinde kanser saptanması ve saptanan bazı kanserlerin klinik olarak önemsiz kabul edilmesi hangi PSA değerlerinde biyopsi yapalım sorusunu hala gündemde tutmaktadır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda yapılan biyopsilerde PSA sonuçlarına ve serbest PSA/ total PSA oranlarına göre prostat kanseri saptama oranlarını, ortalama Gleason gradelerini, malignite izlenen kor sayılarını ve ilk defa çalışmamızda kullanılan malignite saptanan korların ortalama malignite yüzdesini paylaşarak bu konudaki belirsizliğin giderilmesine katkıda bulunmak istedik.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2012- Kasım 2013 arasında ortalama yaşları 66 (45-75) olan transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde biyopsi yapılan 184 hasta verisi retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ortalama 10 kor (8-12) biyopsi yapılmıştı. Çalışmaya prostatik cerrahi geçirmemiş, üretral

		Prostat kanseri yok	Prostat kanseri var	Toplam
PSA 2.5-4 ng/mL	Hasta sayısı	12	4	16
	Hasta yüzdesi	75%	25%	100%
PSA 4.1-10 ng/mL	Hasta sayısı	68	14	82
	Hasta yüzdesi	82.9%	17.1%	100%
PSA >10 ng/mL	Hasta sayısı	42	44	86
	Hasta yüzdesi	48.8%	51.2%	100%
	Toplam sayı	122	62	184
	Toplam yüzde	66.3%	33.7%	100%

Tablo 1. Prostat spesifik antijen (PSA) sonuçlarına göre prostat kanseri hastalarının dağılımı.

		Prostat kanseri yok	Prostat kanseri var	Toplam
Serbest/total PSA <0.1	Hasta sayısı	4	2	6
	Hasta yüzdesi	66.7%	33.3%	100%
Serbest/total PSA 0.1-0.25	Hasta sayısı	54	14	68
	Hasta yüzdesi	79.4%	20.6%	100%
Serbest/total PSA >0.25	Hasta sayısı	22	2	24
	Hasta yüzdesi	81.7%	8.3%	100%
	Toplam sayı	80	18	98
	Toplam yüzde	81.7%	18.3%	100%

Tablo 2. Serbest PSA/ total PSA oranına göre prostat kanseri hastalarının dağılımı.
Prostat spesifik antijen: PSA (ng/mL)

	Klinik önemlilik yok	Klinik önemlilik var	P değeri
Hasta sayısı	14	48	
Gleason grade ortalaması	4.28	7.39	**P=0.01**
PKA (+) kor sayısı ortalaması	1.28	5.79	**P=0.01**
Ortalama PKA yüzdesi ortalaması	28.21	57.67	**P=0.01**
PSA değeri ortalaması	11.73	39.59	**P=0.01**
Serbest/total PSA oranı ortalaması	0.14	0.12	P=0.21

Tablo 3. Klinik önemliliğe göre Gleason grade, prostat kanserli (PKA) kor sayısı, prostat kanseri (PKA) yüzdesi, prostat spesifik antijen (PSA) değeri ortalama değerleri.

kateteri olmayan, aktif idrar yolu enfeksiyonu olmayan ve parmakla rektal muayenesinde (PRM) akut enflamasyon bulgusu olmayan hastalar dâhil edildi. Bu özellikleri içermeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların dosyaları incelenerek anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkik sonuçları kaydedildi. Anamnezlerde hasta yaşı, PSA düzeyini etkileyebilecek girişim öyküsü ve ilaç tedavileri incelendi. Hastaların parmakla rektal muayenelerinde 58 hastada nodül 30 hastada ise sertlik saptanmıştı .

Hastaların işlem öncesi ölçülen PSA değerleri ile patoloji sonuçları değerlendirildi. Hastalar PSA değerleri 2.5-4 ng/mL, 4.1-10 ng/mL ve >10 ng/mL olacak şekilde (grup 1, 2 ve 3) 3 gruba ayrıldı. PSA değerleri 2.5-10 ng/mL arasında olanların serbest/total PSA değerleri hesaplandı. Serbest/total PSA değerleri <0.1, 0.1-0.25 ve >0.25 olacak şekilde (grup A, B ve C) 3 gruba ayrıldı. Serbest/total PSA oranları ve PSA değerlerine göre klinik önemli PKA'lar istatistiksel olarak değerlendirildi. Klinik önemlilik Gleason skoru ≤6, pozitif kor sayısı ≤2, hiçbir korda %50'den fazla tutulum olmaması ve PSAD <0.15 (2) kriterlerine göre değerlendirildi. Ayrıca ilk defa çalışmamızda kullanılan ortalama PKA yüzdesi PKA saptanan korlarda PKA yüzdeleri toplanarak PKA saptanan kor sayısına bölünerek hesaplandı ve eklendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için "Statistical Package for Social Sciences 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)" programı kullanıldı. Student t-testi, ki-kare testleri ve ROC Curve analizi kullanılarak istatistiksel değerlendirme yapıldı. P <0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

		Klinik önemlilik yok	Klinik önemlilik var	Toplam
PSA 2.5-4 ng/mL	Hasta sayısı	0	4	4
	Hasta yüzdesi	0%	100%	100%
PSA 4.1-10 ng/mL	Hasta sayısı	8	6	14
	Hasta yüzdesi	57.1%	42.9%	100%
PSA >10 ng/mL	Hasta sayısı	6	38	44
	Hasta yüzdesi	13.6%	86.4%	100%
	Toplam sayı	14	48	62
	Toplam yüzde	22.6%	77.4%	100%

Tablo 4. Prostat spesifik antijen (PSA) değerlerine göre klinik önemli prostat kanseri (PKA) hastalarının dağılımı.

		Klinik önemlilik yok	Klinik önemlilik var	Toplam
Serbest/total PSA <0.1	Hasta sayısı	0	2	2
	Hasta yüzdesi	0%	100%	100%
Serbest/total PSA 0.1-0.25	Hasta sayısı	8	6	14
	Hasta yüzdesi	57.1%	42.9%	100%
Serbest/total PSA >0.25	Hasta sayısı	0	2	2
	Hasta yüzdesi	0%	100%	100%
	Toplam sayı	8	10	18
	Toplam yüzde	44.4%	55.6%	100%

Tablo 5. Serbest/total PSA değerlerine göre klinik önemli prostat kanseri (PKA) hastalarının dağılımı.
Prostat spesifik antijen: PSA (ng/mL)

Bulgular

Verileri değerlendirilen 184 hastanın 62'sinde (%33.7) prostat kanseri saptandı. PKA saptananların ortalama PSA değeri 33.3 ng/mL saptanmayanların ortalama PSA değeri 10.7 ng/mL olarak bulundu (p=0.01). PRM'de nodül ya da sertlik saptanan hastaların ortalama PSA değeri 26.4 idi. PSA sonuçlarına göre sınıflandırılan 1. grupta %25, 2. grupta %17.1, 3. grupta %51.2 oranında prostat kanseri saptandı (Tablo 1). Serbest PSA/ total PSA değerlerine göre sınıflandırılan gruplardan A grubunda %33.3, B grubunda %20.6, C grubunda %8.3 oranında prostat kanseri saptandı (Tablo 2). PKA saptanmayanların ortalama serbest PSA/ total PSA değeri 0.21, PKA saptananların ortalama serbest PSA/ total PSA değeri ise 0.12 idi.

Klinik önemlilik kriterlerinin (Gleason grade, PKA pozitif kor sayısı) ve ortalama PKA yüzdesi, PSA değeri, serbest/total PSA değerlerinin klinik önemli olan ve olmayan hastalardaki ortalama değerleri Tablo 3'de belirtildiği gibi bulunmuştur. Klinik önemlilik kriterlerine göre önemli PKA'ların PSA değerine göre dağılımına baktığımızda 1. grupta %100, 2. grupta %42.9, 3. grupta %86.4 olduğu (Tablo 4) ve serbest PSA/ total PSA değerine göre dağılımının ise A grubunda %100, B grubunda %42.9, C grubunda %100 olduğu görüldü (Tablo 5). Klinik önemli PKA'nın saptanmasında PSA 10.7 eşik değerine göre ROC Curve analizi %75 sensitivite ve %73 spesifiteydi. Serbest/total PSA için 0.12 eşik değeri ise ROC Curve analizi ile %75 sensitivite ve %54 spesifite gösterdi.

Tartışma

Elde edilen veriler ışığında her PSA değerinde PKA saptanabileceği ve bu PKA'ların klinik önemli PKA olabileceği söylenebilir fakat asıl problem gereksiz yapılan biyopsiler olarak düşünülürse elde edilen verilerle hesaplanan ve klinik önemli PKA'ların saptanmasında kullanılabilecek olan 10.7 ng/mL PSA cutoff değeri bu konuda faydalı olabilir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların ortalama PSA değerlerinin yüksek olduğu düşünülürse daha geniş ve homojen serilerle hesaplanan değerler de faydalı olabilir.

PSA değerlerine göre ayrılan 1. ve 3. grupta elde edilen veriler (%25 ve %51.2) daha önceki çalışmalarla paralel malignite saptama oranlarına sahipti. 2. grupta elde edilen %17.1 kanser saptama oranının ise önceki çalışmalardan daha düşük olduğu görüldü (15). Serbest/total

PSA değerlerine göre 0.1'in altı ve 0.1-0.25 arası değerlerde malignite saptama oranları (%33.3 ve %20.6) daha önceki çalışmalara paralel olarak 0.25'in üzeri değerlerde malignite saptama oranına (%8.3) göre daha yüksek olarak bulundu (11).

Üçte ikisinde klinik önemsiz prostat kanseri saptanan, 0.5 cc ya da daha az kanser hacimli hastayı içeren bir çalışmada, PSAD 0.15 eşik değer kabul edilerek bu hastaların %83'ünde PSAD'nin klinik önemsiz prostat kanserini öngörebildiği bildirilmiştir (16). Epstein ve arkadaşları evresi T1c olan 163 radikal prostatektomi (RP) uygulanan hasta ile yaptıkları çalışmalarında %30.7 klinik önemsiz kanser (Gleason grade <7, tümör volümü (TV) <0.5 cm^3, organa sınırlı kanser), %49.7 orta derecede önemli kanser (TV >0.5 cm^3, Gleason grade <7, organa sınırlı), %19.6 ilerlemiş prostat kanseri (kapsüler penetrasyon var veya Gleason grade ≥7 veya cerrahi sınır pozitifliği mevcut veya lenf nodu pozitifliği mevcut ve/veya seminal vezikül invazyonu) saptamışlardır. Preoperatif prostat biyopsisinde 3 kordan daha az tutulum olması, hiçbir korda %50'den fazla tutulumun olmaması ve Gleason grade'nin <7 olması yanında serbest/total PSA'nın ≥0,15 olması kriterleri kullanıldığında RP sonucuna göre 17 klinik önemsiz kanserin 16'sının (%94,4 doğrulukla) tespit edilebildiğini bildirmişlerdir (2). Çalışmamızda hesaplanan ve klinik önemli PKA'ların saptanmasında kullanılabilecek olan serbest/total PSA 0.12 cutoff değeri daha geniş serilerle desteklenmelidir. Ayrıca önceki benzer çalışmalarda ise 0.15 cutofff değeri saptandığı dikkate alınmalıdır (2). Çalışmamızda saptanan klinik önemli PKA'ların ortalama serbest/total PSA değerinin 0.12 olduğu da dikkate değerdir.

İlk kez çalışmamızda kullanılan ortalama PKA yüzdesinin ise yine klinik önemli PKA'ların saptanmasında kullanılan ve tümörün klinik seyri hakkında bilgi verebilecek olan tümör volümü hakkında öngörü sağlayabileceği düşünüldü (3).

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen veriler gereksiz biyopsilerin önüne geçmek için kullanabilir. Elde edilen 10.2 PSA ve 0.12 serbest /total PSA oranı cutoff değerleri klinik anlamlı PKA'ların öngörülmesinde faydalı olabilir. Ayrıca biyopsi sonuçları ile kolayca hesaplanabilecek olan ortalama PKA yüzdesi de aynı hastaların radikal prostatektomi materyallerindeki tümör volümü ile karşılaştırılarak tümör volümünü öngörmede kullanılıp kullanılamayacağının belirlenebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız bu konuda yapılacak yeni çalışmalara yol gösterici olabilir.

Kaynaklar

1. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990 Apr;143:747-52.
2. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/ total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol 1998;160:2407-11.
3. Stephenson AJ, Jones JS, Hernandez AV, et al. Analysis of T1c Prostate Cancers Treated at Very Low Prostate-Specific Antigen Levels. Eur Urol 2009 Mar;55:610-6.
4. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per mililiter. N Engl J Med 2004 May 27;350:2239-46.
5. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 1994;152:1831-36.
6. 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;277:1452-55.
7. Graif T, Loeb S, Roehl KA, et al. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer. J Urol 2007 Jul;178:88-92.
8. Jang TL, Han M, Roehl KA, Hawkins SA, Catalona WJ. More favorable tumor features and progression-free survival rates in a longitudinal prostate cancer screening study: PSA era and threshold-specific effects. Urology 2006 Feb;67:343-8.
9. Pelzer AE, Bektic J, Akkad T, et al. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer in a screening population with serum PSA 2 to 10 ng/ml. J Urol 2007 Jul;178:93-7; discussion 97.
10. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/ mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. Urology 2005;65:549-53.
11. 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 multicentre clinical trial. JAMA 1998 May 20;279:1542-7.

12. Merrill RM, Weed DL, Feuer EJ. The lifetime risk of developing prostate cancer in white and black men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:763-68.
13. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
14. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst 2002;94:981-90.
15. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. Urology 2005;65:549-53.
16. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 MM or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density. J Urol 2003 Aug;170:370-2.