

Prostat-spesifik antijenin Benign Prostat Hiperplazisi tedavisindeki güncel durumu

The current status of prostate-specific antigen in the management of Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Ali Tekin

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

ÖZET

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve bununla ilişkili yakınmalar yaşlı erkeklerde siktir. BPH'nin doğal seyrine ve BPH progresyonuna etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılması BPH'ya optimal yaklaşım açısından kritik öneme sahiptir. Bu makalede serum prostat-spesifik antijenin (PSA) BPH tedavisindeki güncel yeri tartışılmaktadır.

Serum PSA düzeyi sadece o sıradaki prostat hacmini öngörmekle kalmaz, bunun yanında gelecekte ne kadar hacim artışı göstereceğini tahmin etmeye yardımcı eder. PSA düzeyi ne kadar yüksek ise prostat bezi de o kadar büyük olması beklenmelidir; ki bu da daha yüksek klinik progresyon riskinin varlığına işaret eder. Serum PSA, BPH'ya bağlı alt üriner sistem yakınmalarının alfa-1 adrenerjik reseptör blokörleri ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile tedavisinin sonuçlarını öngörme konusunda da yararlıdır. 5-alfa redüktaz inhibitörleri tedavisi serum PSA düzeyinde ortalama %50 düşüşe yol açmaktadır. Ancak, PSA düşüşünde klinik kararı etkileyebilecek derecede bireysel değişkenlik söz konusudur. Bu nedenle, yaygın kullanılmakta olan "PSA düzeyini iki ile çarpma" yaklaşımından daha iyi stratejilere gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Benign Prostat Hiperplazisi; progresyon; prostat spesifik antijen; prostat hacmi

İletişim (✉): aalitekin@hotmail.com

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) erkeklerde oldukça yaygındır. Histolojik BPH prevalansı 50'li yaşlarda %50 civarında olup yaşla birlikte artarak 90'lı yaşlarda %90'lara ulaşır, ki bunların da yaklaşık yarısında orta-ileri derecede alt üriner sistem yakınmaları (AÜSS) ortaya çıkar. Yaşam beklentisinin artmasının doğal bir sonucu olarak yaşlı nüfusun gittikçe artacağı göz önünde bulundurulduğunda, bugün için ciddi bir sağlık sorunu olan BPH'ya bağlı AÜSS gelecekte daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline geleceği söylenebilir. Bu, gelecekte klinisyenlere giderek daha fazla hastanın BPH ile ilişkili yakınmaların tanı ve tedavisi için başvuracağı anlamına gelir. BPH doğal seyrinin aydınlatılması ve klinik progresyonda önemli etkisi olan faktörlerin belirlenmesi optimal yaklaşım açısından kritik öneme sahiptir.

Son 15-20 yıllık zaman dilimi, BPH ile ilişkili AÜSS'nin doğal seyri, klinik progresyon ve farklı tedavi yöntemlerinin başarısı üzerine etkili faktörlerin belirlenmesine yönelik birçok önemli çalışmaya tanık

ABSTRACT

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and its related symptoms are common in the elderly men. Better understanding the natural history and the factors associated with clinical progression of BPH are critical for optimal management. In this article, the current status of serum prostate-specific antigen (PSA) in the management of BPH is discussed.

Serum PSA predicts not only the current prostatic volume, but also the future growth rate of the gland in men with BPH. A higher serum PSA is associated with a larger gland and a higher rate of prostatic growth, and thus a higher risk of clinical progression. Serum PSA is also clinically useful in predicting the outcome of medical treatment with alpha-1 adrenergic receptor blockers and 5-alpha reductase inhibitors in men with BPH-related lower urinary tract symptoms.

5-alpha reductase inhibitors result in a median 50% decrease in serum PSA in men with BPH. However, there is a significant individual variability, which would affect the clinical decision. Therefore, a better strategy other than the widely used concept "doubling serum PSA" is warranted.

Key words: Benign Prostatic Hyperplasia; progression; prostate specific antigen; prostate volume

olmuştur (1-12). İleriye dönük topluma dayalı veri toplama veya geniş katımlı çok merkezli prospektif çalışmalar, prostat-spesifik antijenin (PSA) sadece prostat kanseri tanı ve tedavisinde yararlı bir belirteç olmakla kalmayıp, BPH ile de çok önemli ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (1-4, 6-12). Bu yazıda, güncel literatür ışığında serum PSA düzeyinin BPH tedavisi ve ilişkili faktörler açısından güncel durumu irdelenecektir.

PSA ve prostat hacmi

Prostat hacmi birçok açıdan en önemli BPH parametrelerinden biridir. Prostatın büyümüş olup olmadığı geleneksel olarak ürologların BPH tedavisini planlarken en fazla göz önünde bulundurduğu parametrelerden biridir. Topluma dayalı izlem çalışmaları ve geniş katımlı çok merkezli plasebo kontrollü araştırmalar da BPH'nin doğal seyrini öngörmeye prostat hacminin önemini ortaya koymuştur.

Örneğin *Medical Treatments of Prostatic Symptoms* (MTOPS) çalışmasında, başlangıçta ölçülen prostat hacminin fazla olması izleyen zaman içinde akut üriner retansiyon ve BPH ile ilişkili cerrahi riskini önemli ölçüde artıran bir faktör olduğu gösterilmiştir (10). Aynı çalışmada, büyük prostatlı (>25 ml) bir hastaya alfa blokör doksazosin tedavisine prostat hacmine etkili 5-alfa redüktaz inhibitörü finasterid eklendiğinde sadece doksazosin verilmesine göre semptomlarda daha fazla düzelmeye sağlanması, BPH tedavisinde prostat volümünün önemini vurgulayan en çarpıcı örneklerden biridir (9, 10).

Prostat hacminin bilinmesi, BPH ile ilişkili AÜSS'de doğal seyrin öngörülmesi ve optimal tedavinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Örneğin, dual 5-alfa redüktaz inhibitörü dutasterid veya tamsulosin tek başına veya birlikte kullanılmasının karşılaştırıldığı *The Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT)* çalışmasında, prostat hacmi arttıkça dutasterid tedavisinin etkinliği, zamanla giderek tamsulosine göre daha üstün hale gelmektedir (11).

“Prostat hacmi transrektal ultrasonografi (TRUS) veya transabdominal ultrasonografi (USG) ile büyük bir doğrulukla ölçülebilir.”

Parmakla rektal muayene (PRM), ürolog için temel ve vazgeçilmez bir muayene olması yanında geleneksel olarak prostat hacmini belirlemek için de kullanılmaktadır. Ancak, eğer prostat büyük (>40 ml) ise, PRM prostat hacmini TRUS'a göre %55'e varan oranlarda daha küçük tahmin ettirmektedir (13). Prostat hacmi transrektal ultrasonografi (TRUS) veya transabdominal ultrasonografi (USG) ile büyük bir doğrulukla ölçülebilir. Ancak, özellikle birinci basamak sağlık hizmetleri koşullarında olanaksızlık ve izlem amacıyla tekrarlayan ölçümlerin maliyeti sınırlayıcı faktörlerdir. TRUS'un invaziv bir yöntem olması da ayrı bir sorundur. Bu nedenle, pratik açıdan prostat hacmi yerine kullanılacak bir parametreye gereksinim vardır.

PSA, prostat glandüler epitelinden salgılanan ve prostat kanseri taraması, tanı ve izleminde yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Prostat kanseri bulunma riski PSA değeri yükseldikçe artar, düştükçe azalır, ancak

Tablo 1. Yaş gruplarına göre PSA (ng/ml) ve prostat hacmi ilişkisi (9).

Yaş Grupları	30 ml	40 ml
50-59	>1.3	>1.6
60-69	>1.5	>2.0
70-79	>1.7	>2.4

hiçbir zaman sıfır olmaz (14). Bundan dolayı, geleneksel olarak kullanılan tek bir normal üst eşik değeri yerine, PRM, PSA hızı ve diğer parametrelerin birlikte kullanılarak oluşturulan risk kategorilerine göre biyopsi stratejisi oluşturmak daha akılcı bir yol olabilir.

PSA, prostat kanseri dışında BPH ve bununla ilişkili AÜSS tedavisinde de yardımcı olabilecek özellikler taşımaktadır. Serum PSA düzeyi ile prostat hacmi arasındaki pozitif korelasyon 20 yıldan uzun süredir bilinmektedir (15,16). Stamey ve arkadaşları, 1 gr BPH dokusunun serum PSA düzeyini 0.3 ng/ml yükselttiğini hesaplamışlardır (15). Yaşla birlikte hem PSA hem de prostat hacmi artış gösterir (17). Yaşla birlikte PSA düzeyi artışı iyi dokümanete edilmiş bir durumdur ve bundan hareketle “yaşa özel PSA referans aralıkları” tanımlanmıştır (18).

Prospektif BPH çalışmalarının plasebo kollarına ait veritabanı analizleri ortalama prostat hacminin yaşla birlikte artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, bu iki parametre yaşa bağımlıdır ve ayrıca da birbirleriyle ilişkilidir (19-20). Roehrborn ve arkadaşları *Proscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS)* çalışmasının plasebo kolu veritabanını kullanarak, *linear regresyon* modeli yardımıyla belirli yaş aralıklarında PSA değerinden prostat hacmini kestirmeye çalışmışlardır (20). Ancak, bu modelle hesaplanan ± 2 standart sapma aralığı oldukça geniş bir dağılım göstermektedir. Bu nedenle kabul edilebilir bir kesinlikte prostat hacmi tahmin edilememekte, bunun yerine, belirli bir PSA değeri için prostat hacminin belirli bir eşik değeri aşıp aşmadığı (örneğin >30 ml gibi) söylenebilmektedir. Bu aslında pratik uygulama açısından da anlamlı sayılabilir. Çünkü tedavi seçiminde “büyük prostat” tanımı önemli bir parametredir ve bu da ölçülen prostat hacminin >30-40 ml olmasıdır (9). O halde bu eşik değeri doğru belirlemek klinik karar açısından belirleyicidir. Bu model yardımıyla oluşturulan basit bir nomogramda, %30 yanılma payı ile büyük prostat hacmini (>30 ml ve >40 ml) öngörmeyi sağlayan PSA değerleri Tablo 1’de görülmektedir.

Morote ve arkadaşları da, aynı modeli kullanarak serbest ve total PSA parametreleri

yardımlarıyla transrektal USG ile ölçülen prostat hacmini %20 yanılma payı ile %90 olguda doğru tahmin edebilmişlerdir (21).

Mochtar ve arkadaşlarının BPH’ya bağlı AÜSS ile başvuran toplam 1859 hastanın verilerini değerlendirdiği araştırma da PSA ve prostat hacmi arasında anlamlı ilişkiyi desteklemektedir. Bu çalışmada, >30 ml prostat büyüklüğünü gösteren PSA eşik değeri 2 ng/ml, >40 ml için de 2.5 ng/ml olarak belirlenmiştir (22). Asyalı erkeklerde yapılan çalışmalarda elde edilen benzer sonuçlar, PSA ve prostat hacmi ilişkisinin etnik faktörlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (23,24).

“...PSA AÜSS’de kötüleşmeyi öngörme açısından güçlü bir belirleyicidir.”

PSA ve BPH doğal seyri

İleriye dönük *Olmsted County Community Study of Urinary Symptoms* verilerine göre, erkeklerde prostat hacmi yıllık ortalama %1.6 artmaktadır (1,4). Beş yıllık *Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)* çalışmasında, plasebo kolunda prostat büyüme hızı başlangıç PSA düzeyine bağlıdır: PSA 0.0-0.8 ng/ml ise 1ml/yıl, >3 ng/ml ise 3 ml/yıl olarak hesaplanmıştır (10). PLESS çalışmasında da plasebo kolunda prostat büyüme hızı ilk ölçülen PSA düzeyine bağlı gibi görünmektedir. Dört yılda hacim artışı en düşük, orta ve yüksek PSA düzeyine sahip erkekler için sırasıyla %7.4, %16.2 ve %22’dir. Dahası, aynı çalışmada Bruskevitiz ve arkadaşları, PSA düzeyi yükseldikçe cinsel ilişki sıklığı, cinsel tatmin ve genel sağlık algısında ciddi bir kötüleşme rapor etmişlerdir (8). Yayınlandığı sırada sürpriz sayılabilecek bu bulgular güncel veriler ile tam olarak örtüşmektedir. Bunun yanında, PSA AÜSS’de kötüleşmeyi öngörme açısından güçlü bir belirleyicidir (7,8). MTOPS çalışmasında, başlangıç PSA düzeyinin 1.6 ng/ml veya daha

“...bireysel değişkenlikler nedeniyle, günlük pratikte PSA değerinin tek başına BPH progresyonunu öngörme aracı olarak kullanılabilmesine dair henüz yeterli veri mevcut değildir.”

yüksek olması, daha düşük olmasına göre progresyon riskini arttıran bir faktör olarak belirlenmiştir (10). Djavan ve arkadaşları da aktif tedavi vermeksizin izledikleri bir grup hastada semptomatik progresyon ile PSA düzeyi arasında önemli bir ilişki saptamışlardır. Semptomlarda artış olmayan hastalarda ortalama PSA düzeyi 0.8 ng/ml, progresyon gözlenen hastalarda ise 2.2 ng/ml gibi oldukça yüksektir (3).

BPH doğal seyrinin belki de en ciddi klinik göstergeleri akut üriner retansiyon ve cerrahi gerekliliğidir. PLESS çalışmasının plasebo kolunda, 4 yılda akut üriner retansiyon (AUR) ve cerrahi riskinde başlangıç PSA düzeyine bağlı olarak neredeyse doğrusal bir artış vardır (6, 7). *Olmsted County Study*, *MTOPS*, ve daha yakın zamanda yayınlanan *Krimpen Çalışması* verileri de benzerdir (1,2,4,9).

Bununla birlikte, BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomları hastaların üçte birinde herhangi bir risk faktörü olmaksızın ortaya çıkmaktadır (2). Bu nedenle, bağımsız birçok araştırmacı tarafından gösterilen güçlü istatistiksel ilişkiye rağmen, bireysel değişkenlikler nedeniyle, günlük pratikte PSA değerinin tek başına BPH progresyonunu öngörme aracı olarak kullanılabilmesine dair henüz yeterli veri mevcut değildir.

Serum PSA düzeyinin medikal tedavi sonuçları ile ilişkisi

Serum PSA düzeyi şimdiki prostat hacminin ve gelecekte prostat büyüme hızının tahmin edilmesi yanında bu parametrelerle ilişkili olan BPH progresyonu riskini doğru belirleme açısından yeterli klinik gücü vardır. Ancak, belki bunlardan daha da önemlisi, alfa blokörlerin ve 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin tedavi başarısını tahmin etmede klinik yararı olup olmadığıdır. 1990'ların ilk yarısında bu ilaçlar gelişigüzel kullanılıyordu. Ancak, daha sonra yapılan çalışmalar bu iki sınıf ilacın etki mekanizmalarının daha iyi

anlaşılmasına ve başlangıçtaki hasta özelliklerine göre farklı etkinlik gösterdiklerini ortaya koymuştur. de la Rosette ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir değerlendirmede üç farklı alfa blokör (terazosin, alfuzosin ve terazosin) ile yapılan BPH tedavisinde prostat hacminin 40 ml üzerinde olmasının tedavi başarısızlığı riskini arttırdığını bildirmişlerdir (12). Son 15 yıl içinde yapılan randomize prospektif plasebo kontrollü çalışmalar bu konuyu aydınlatıcı oldukça sağlam bilgiler sağlamıştır (9-11). Alfa blokörler kısa ve uzun dönemde prostat hacmini etkilemezler, ki uzun dönemde BPH progresyonu engellemeleri bununla ilişkili gibi görünmektedir (5,9).

Eldeki literatür verileri, alfa blokör tedavisi planlanırken geleneksel risk faktörleri (büyük prostat hacmi, yüksek semptom skoru, düşük idrar akımı, yüksek rezidüel idrar hacmi) yanında serum PSA düzeyinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir. Yüksek serum PSA düzeyi (>1.5-2 ng/ml) prostatın hem daha başlangıçta büyük olduğunu, hem de zamanla daha hızlı büyüme eğilimine sahip olduğunu gösterdiği için uzun dönem etkinlik açısından olumsuz bir gösterge olarak kabul edilmektedir.

5-alfa redüktaz inhibitörleri (finasterid, dutasterid) 6-12 ayda prostat hacmini %25 civarında küçülterek etkilerini gösterirler. Bu nedenle, tedavi etkinlikleri prostat hacmi ve bunu temsil eden serum PSA düzeyi ile yakın ilişkilidir. Büyük ölçekli, randomize prospektif çalışmalar 5ARİ için hasta seçiminin önemini net olarak ortaya koymuştur. *ComBAT* çalışmasının 24 ay değerlendirmesinde tamsulosin ve 5ARİ ajanı dutasterid tedavileri BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomlarında düzelme açısından PSA kategorilerine göre karşılaştırıldığında, en düşük ve orta PSA kategorilerinde istatistiksel fark saptanmazken, en yüksek PSA kategorisinde dutasterid tamsulosinden daha üstün bulunmuştur. Ortanca PSA'nın altındaki (<3.5 ng/ml) ve üstündeki (≥3.5 ng/ml) hastalarda yapılan karşılaştırma da benzer sonuç vermiştir. İki ilaç düşük PSA değerli alt grupta benzer etkinliğe sahip olmasına rağmen, dutasterid PSA değeri yüksek grupta tamsulosine göre daha fazla semptomatik iyileşme (semptom skorunda azalma) sağlamıştır. Başlangıç PSA düzeyleri ve tedavi sonuçları arasında güçlü bir etkileşim olduğu açıktır (p = 0.02) (11). BPH'ya bağlı AÜSS tedavisi için 5ARİ tedavisine en uygun hasta profilinin büyük prostat (>30-40 ml) ve yüksek serum PSA düzeyine sahip bireyler olduğu söylenebilir.

Yakın geçmişte *Southwestern Texas University*'den yayınlanan randomize prospektif bir çalışmada aşırı aktif mesane semptomlarının da eşlik ettiği BPH ile ilişkili AÜSS olgularına alfa blokör tamsulosin ve tolterodin kombinasyon tedavisinin etkinliğini öngörme konusunda serum PSA düzeyinin katkısı olabileceğini göstermişlerdir. Araştırmacılar, düşük PSA düzeyinin (<1.3 ng/ml) başarılı tedavi ile korelasyon gösterdiğini vurgulamışlardır (25).

İlaç tedavilerinin serum PSA düzeyine etkisi

Alfa blokörlerin serum PSA düzeylerine her hangi bir etkisi olmadığı gibi PSA hızını da etkilemedikleri kabul edilir (9, 26). Bu özellikleri, alfa blokör tedavisi altındaki hastalarda ölçülen PSA değerlerinin güvenle kullanılmasına olanak sağlar.

5ARİ grubu ilaçlar (finasterid, dutasterid) ise tedavinin 3-6 ayından başlayarak hem total PSA hem de serbest PSA düzeyinde ortalama %50 düşüğe neden olur (5,6,9,26-30). Finasterid tedavisinde altı aydan itibaren ölçülen serum PSA düzeyi, iki ile çarpılarak biyopsi kararı için kullanıldığında, tedavi almayanlarda ölçülen PSA'nın kullanılmasına benzer prostat kanseri tanı etkinliği gösterdiği bildirilmiştir (31,32). Bu nedenle, günlük pratikte 5ARİ tedavisi altındaki bireylerde prostat biyopsisi kararında ölçülen PSA düzeyinin iki katının kullanılması yaygın bir uygulamadır. Ancak, özellikle tedaviye uyumu zayıf bireylerde bu strateji PSA'ya dayalı biyopsi kararının yalancı pozitiflik (gereksiz biyopsi) olasılığını artıracığından, her şeyden önce hastanın ilacı düzenli aldığından emin olunmalıdır. Diğer yandan, 5ARİ tedavisine bağlı serum PSA düzeyindeki azalma miktarında oldukça ciddi bireysel değişkenlikler vardır (28,33). Serum PSA düzeyi bazı bireylerde %80 veya daha fazla düşerken bazılarında sadece %10 düzeyinde kalmaktadır (28,34) 5ARİ tedavisi altında serum PSA düzeyinde beklenen düşüşün (%50 veya daha fazla) gerçekleşmemesi nasıl yorumlanmalıdır? Bu durum prostat kanseri varlığının bir işareti sayılabilir mi? Bir çalışmada, daha sonra prostat kanseri tanısı koyulan erkeklerde 5ARİ tedavisi altında PSA düzeyi %36 (%95 güven aralığı %16-59) oranında düşerken, kanser olmayanlarda bu oran %50'dir (%21-80) (35). Dört yıl finasterid tedavisi serum PSA düzeyinde kanserli olgularda %42, kanser olmayanlarda ise %57 düşüğe neden olmuştur (36). Ancak, bu ciddi istatistiksel farka rağmen kanser ve kanser olmayanların PSA düşüş

“Alfa blokör ajanlar serum PSA düzeyini etkilemezken, 5-ARİ yaklaşık altıncı aydan başlayarak serum PSA düzeyinde ortalama %50 düşüşe neden olurlar. Ancak, gözlenen bireysel değişkenliklerin klinik kararı etkileyebilecek ciddiyette olması, ölçülen PSA değerinin iki ile çarpılması stratejisinin daha geniş araştırmalarla sınanması gereklidir.”

oranında ciddi çakışmalar vardır. Bu geniş aralıklı değişkenlik nedeniyle, “ölçülen PSA’yı iki ile çarpma” stratejisi 5ARİ tedavisi alan tüm hastalarda geçerli olmayabilir. İzlemede belirli bir noktadan sonra (örneğin 6-12 ay) ölçülen PSA değerini iki ile çarpmak yerine 5ARİ tedavisi sonrası serum PSA düzeyinin ulaşacağı en düşük düzeyi yeni referans değeri olarak kabul edip bundan sonra ciddi artış olması durumunda biyopsi yapılması bir seçenek olarak gündeme gelmiştir (34). Marks ve arkadaşları, dutasterid tedavisinde en düşük PSA düzeyine ulaşıldıktan sonra ≥ 0.3 ng/ml artış olması durumunda biyopsi yapılırsa %71 duyarlılık ve %60 özgüllükle prostat kanseri tanısı konulabildiğini göstermişlerdir (34).

Sonuç olarak, serum PSA düzeyi BPH’ya bağlı AÜSS’de klinik değerlendirme ve tedaviyi yönlendirme potansiyeli taşıyan

bir parametredir. BPH ile ilişkili en önemli faktörlerden biri olan prostat hacminin belirli bir eşiği geçip geçmediğinin belirlenmesi yanında prostatın hızlı büyüme eğiliminin kestirilmesinde katkı sağlayabilir. Dolayısıyla, medikal tedavilerin uzun dönem etkinliğinde prostat hacminin öneminin daha iyi anlaşıldığı günümüzde, tedavi seçiminde yardımcı bir parametredir.

Bu arada, prostat kanseri tanısını aksatmak için medikal tedavilerin serum PSA üzerine etkileri de bilinmelidir. Alfa blokör ajanlar serum PSA düzeyini etkilemezken, 5-ARİ yaklaşık altıncı aydan başlayarak serum PSA düzeyinde ortalama %50 düşüşe neden olurlar. Ancak, gözlenen bireysel değişkenliklerin klinik kararı etkileyebilecek ciddiyette olması, ölçülen PSA değerinin iki ile çarpılması stratejisinin daha geniş araştırmalarla sınanması gereklidir.

Kaynaklar

- Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol.* 1997; 158(2): 481-7.
- Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol.* 2009(2); 181: 710-6.
- Djavan B, Fong YK, Harik M, et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology.* 2004; 64(6): 1144-8.
- Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol.* 1999; 161(4): 1174-9.
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 335(8): 533-9.
- Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology.* 1999; 53(3): 473-80.
- Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS study group. *Urology.* 1999; 54(4): 662-9.
- Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology.* 1999(4); 54: 670-8.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349(25): 2387-98.
- Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006; 175(4): 1422-6.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol.* 2009; 55(2): 461-71.
- de la Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C, et al. Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol.* 2002; 167(4): 1734-9.
- Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology.* 1997; 49(4): 548-57.
- 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 milliliter. *N Engl J Med.* 2004; 350(22): 2239-46.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987; 317(15): 909-16.
- Kane RA, Littrup PJ, Babaian R, et al. Prostate-specific antigen levels in 1695 men without evidence of prostate cancer. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 1992; 69(5): 1201-7.
- Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI. The distribution of prostate-specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: relationship to gland volume and age. *J Urology.* 1992; 147 (3 Pt 2): 837-40.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA.* 1993; 270(7): 860-4.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride long-term efficacy and safety study group. *N Engl J Med.* 1998; 338(9): 557-63.
- Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999; 53(3): 581-9.
- Morote J, Encabo G, López M, de Torres IM. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate specific antigen: is it reliable? *Eur Urol.* 2000; 38(1): 91-5.
- Mochtar CA, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM, et al. Prostate specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2003; 44(6): 695-700.
- Chang YL, Lin AT, Chen KK, et al. Correlation between serum prostate specific antigen and prostate volume in Taiwanese men with biopsy proven benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2006; 176(1): 196-9.
- Shim HB, Lee JK, Jung TY, Ku JH. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in Korean men with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10(2): 143-8.
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology.* 2008; 72(5): 1061-7.
- Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ, Padley RJ. Serial prostate-specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo-controlled study with terazosin. HYCAT Investigator Group. Hytrin Community Assessment Trial. *Urology.* 1997; 50(4): 556-61.

27. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 327(17): 1185-91.
28. Guess HA, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE: The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol.* 1996; 155(1): 3-9.
29. Roehrborn C, Andriole G, Boyle P, Hofner K. Effect of dual 5 alpha reductase inhibitor dutasteride on endocrin parameters and prostate volume. *Eur Urol.* 2002; 1(Suppl 1): 107.
30. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology.* 2003; 61(1): 119-26.
31. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(16): 1128-33.
32. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, et al. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004; 64(3): 537-41.
33. Brawer MK, Lin DW, Williford WO, et al. Effect of finasteride and/or terazosin on serum PSA: results of VA Cooperative Study #359. *Prostate.* 1999; 39(4): 234-9.
34. Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, et al. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5alpha-reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol.* 2006; 176(3): 868-74.
35. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, et al. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am.* 1993; 20(4): 627-36.
36. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology.* 1998; 52(2): 195-201.