

# Karar Ağacı Analizi ile Prostat Kanserinin Öngörülmesi

Kemal Hakan GÜLKESEN<sup>a</sup>, İsmail Türker KÖKSAL<sup>b</sup>, Sebahat ÖZDEM<sup>c</sup>, Osman SAKA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

<sup>b</sup> Üroloji AD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

<sup>c</sup> Hastane Merkez Laboratuvarları, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

## Prediction of Prostate Cancer Using Decision Tree Analysis

### Abstract

*Serum PSA (Prostate Specific Antigen) level is used for prediction of cancer, but it suffers from weak sensitivity and specificity. We applied Decision Tree (DT) analysis method to prostate cancer prediction problem. DT analysis by QUEST (Quick, Unbiased and Efficient Statistical Tree) algorithm was used in 750 patients who had a serum PSA level between 0 and 10 ng/mL. The analysis by QUEST indicated that following five nodes had different levels of cancer possibility: (1)  $PSA > 5.98$  ng/mL; (2)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL and DRE (Digital Rectal Examination) is suspicious or positive; (3)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL and DRE is negative and free PSA more than 0.81; (4)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL and DRE is negative and free PSA  $\leq 0.81$  and age  $\leq 57$  years; (5)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL and DRE is negative and free PSA  $\leq 0.81$  and age more than 57 years. The incidences of cancer detection in these groups were 25%, 15%, 0%, 4% and 16%, respectively. In cases where the nodes 3 and 4 were evaluated as negative, the system would detect 97 of 98 cancer cases with 0.99 sensitivity, saving 74 patients from biopsy (13% of the patients). In conclusion, DT analysis seems a valuable tool to increase specificity in prediction of prostate cancer.*

### Key Words:

*Prostate cancer; Prostate specific antigen; Decision tree analysis*

### Özet

*Serum PSA (Prostate Specific Antigen) düzeyi, prostat kanserinin öngörülmesi için kullanılır fakat duyarlılığı ve seçiciliği zayıftır. Bu çalışmada, prostat kanserinin öngörülmesi problemine Karar Ağacı (KA) analizi yöntemini uyguladık. Serum PSA düzeyi 0 ile 10 ng/mL arasında olan 750 hastada QUEST (Quick, Unbiased and Efficient Statistical Tree) algoritması ile KA analizi yapıldı. QUEST analizi sonucu farklı düzeylerde kanser olasılığı gösteren beş düğüm elde edildi: (1)  $PSA > 5.98$  ng/mL; (2)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL ve DRM (Dijital Rektal Muayene) pozitif veya şüpheli; (3)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL ve DRM negatif ve free PSA 0.81'den yüksek; (4)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL ve DRM negatif ve free PSA  $\leq 0.81$  ve yaş  $\leq 57$ ; (5)  $PSA \leq 5.98$  ng/mL ve DRM negatif ve free PSA  $\leq 0.81$  ve yaş 57'den yüksek. Bu gruplarda kanser insidansı sırası ile %25, %15, %0, %4 ve %16 idi. Düğüm 3 ve 4 negatif olarak değerlendirildiğinde, sistem 98 hastadan 97'sini 0.99*

*duyarlılık ile saptamakta, 74 hastayı biyopsiden kurtarabilmektedir (hastaların %13'ü). Sonuç olarak, KA analizi, prostat kanserinin öngörülmesinde değerli bir araç olarak görünmektedir.*

### **Anahtar Kelimeler:**

*Prostat kanseri; Prostate specific antigen; Karar ağacı analizi*

## **1. Giriş**

Prostat kanseri, erkekte en sık rastlanılan kanserdir [1]. Neyse ki, serum Prostate Specific Antigen (PSA), yaş, Dijital Rektal Muayene (DRM) yardımıyla tümörün erken dönemde teşhis edilmesi mümkündür.

Hastada prostat kanserinden şüphelenildiğinde, hekim bir biyopsi alınmasını önerir. Kimi zaman, güçlü bulgular nedeniyle biyopsi kararı vermek kolaydır. Öte yandan, eğer bulgular gri alandaysa, hekim ve hasta gereksiz yere biyopsi alınması veya varolan prostat kanserinin atlanması gibi risklerle iç içe bir karar vermek zorunda kalır [2].

Hastanın serumunda buluna PSA rutin bir biyokimyasal işlemle kolayca ölçülebilir. Serum düzeyinin 4 ng/mL üzerinde olması, prostat kanseri olasılığının göstergesi olarak algılanır ve hasta kanser açısından klinik değerlendirmeye alınır. Geniş erkek serilerinde yapılan çalışmalarda serum PSA ölçümünün ile birlikte DRM kombine olarak değerlendirildiğinde kanseri saptama açısından faydalı olduğu görülmüştür [3, 4]. Öte yandan diğer bazı çalışmalar PSA'nın duyarlılığı ve seçiciliği konusunda ciddi soru işaretleri ortaya koymuştur [5, 6].

Gereksiz biyopsilerden kaçınmak amacıyla 1989'den beri PSA'nın tanısız doğruluğunu güçlendirmek için çalışmalar yapılmaktadır [7]. Bu amaçla, ancak transrektal ultrasonografi (TRUS) yardımıyla ölçülebilen PSA yoğunluğu ve transizyonel bölgenin PSA yoğunluğu gibi kavramlar ortaya çıkmıştır [8, 9]. TRUS ile saptanan prostat hacmi ciddi değişkenlik gösterebilir. Dahası, TRUS her yerde bulunmayabilir, zaman alıcıdır ve görece olarak pahalıdır.

PSA'nın seçiciliğini artırmak için regresyon analizi, yapay sinir ağları ve nomogramlar gibi karmaşık yöntemler de vardır [10-14]. Bu yöntemlerle yararlı sonuçlar elde edilmekle birlikte, bunlar henüz günlük rutine girecek kadar çalışılmamıştır.

Free PSA (fPSA) oranı (serum fPSA/PSA $\times$ 100) yardımıyla seçiciliğin artırılacağı de öne sürülmüştür. fPSA, plazma proteinlerine bağlı olmayan PSA miktarıdır [15]. Başka bir çalışmaya göre free PSA oranı yalnızca PSA'ya göre daha fazla duyarlılığa sahiptir. Free PSA oranının %25'ten küçük olması halinde 4 - 10 ng/mL aralığında %95 duyarlılık bildirilmiştir [16]. Belli bir coğrafi alandaki hastaların incelendiği başka bir çalışmada kanserlerin %10,8'inin PSA'nın 1-3 ng/mL aralığında olması halinde free PSA oranının %20'nin altında olduğu olgularda rastlandığı bildirilmiştir [17]. Bir başka çalışmaya göre [18], tarama popülasyonunda free PSA oranının %15'in altında olduğu olgularda %15'in üstünde olduğu olgulara göre daha sık kanser görülmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada göre, free PSA oranının receiver operator characteristic (ROC) area under curve (AUC) değeri 0.553 olarak bildirilmiştir. Prostatı 50 cc'nin altında olan olgularda ise area under the ROC curve 0.615'ti [19].

Free PSA'yı da içeren çok değişkenli modeller genellikle bu değişkenin ek bir değeri olduğu sonucunu verir [20]. Yine de, free PSA değeri dikkatle ele alınmalıdır, çünkü bazı analiz öncesi ve klinik faktörler free PSA oranını etkileyebilir. Free PSA 4 °C veya oda sıcaklığında instabildir, öte yandan büyük prostatlarda bir dilüsyon etkisinden söz edilebilir [8].

Karar ağaçlarının oluşturulması için birkaç algoritma vardır. Bunlardan birisi Loh and Shih

tarafından geliştirilen QUEST'tir (Quick, Unbiased and Efficient Statistical Tree) [21]. Karar ağacını oluşturan algoritma, olguları birkaç risk düzeyine ayırır. Bu algoritma, sadece verilerin araştırılması, yüksek riskli alt grupların belirlenmesi, etkileşimlerin belirlenmesi veya prognostik faktörlerin incelenmesi amacıyla kullanılabilir.

Karar ağacı analizi, şimdiye kadar tıpta çeşitli problemlerin analizinde kullanılmıştır, bunların içinde prostat kanserinin öngörülmesi problemi de vardır. Garzotto ve arkadaşları [22] prostat kanseri şüphesi olan hastalarda classification and regression tree (CART) analizi ile bir karar ağacı oluşturmuştur. Serum PSA düzeyi  $\leq 10$  ng/mL olan 1433 hasta incelenmiştir. Analiz, demografik, laboratuvar ve ultrason verilerini içermektedir. CART analizi ile atlanan olguların %93,4'ü Gleason skoru 6 veya daha az olan olgulardır. ROC curve analizine göre CART ile lojistik regresyon modelleri benzer doğruluğa sahiptir (sırasıyla AUC= 0.74 ve 0.72). Bu çalışmada veri setinde free PSA yoktur.

PSA, tümör taramasında kullanılan en önemli belirteçtir, fakat duyarlılığı ve seçiciliği zayıftır. PSA'nın duyarlılığı ve seçiciliğini artırmak için günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı QUEST analizi ile elde edilen karar ağacının değerini incelemektir.

## 2. Gereç ve Yöntem

### 2.1 Olgular

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'ne Ocak 2001 ile Nisan 2007 arasında başvuran, tümüne TRUS eşliğinde biyopsi yapılmış olgular incelenmiştir. İncelenen dönemde, 1830 hastaya ilk prostat biyopsisi yapılmıştır. Bu çalışmada, serum fPSA değeri bakılmış ve serum PSA değeri 0-10 ng/mL arasında olan 750 olgu dahil edilmiştir. Olguların prostatından en az altı parça biyopsi alınmıştır ve tümünün histopatolojik tanıları mevcuttur.

### 2.2 Analiz

Veriler, forward stepwise lojistik regresyon analizi (LR) ve Karar Ağacı analizi (KA) ile incelenmiştir. Her bir yaklaşım için ROC AUC hesaplanmıştır. KA dışındaki testler SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago) ile yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizler iki yönlüdür ve alfa değeri 0.05 olarak kabul edilmiştir. Karar ağacı analizi QUEST Classification Tree ile yapılmıştır (version 1.9.2, <http://www.stat.wisc.edu/~loh/quest.html>).

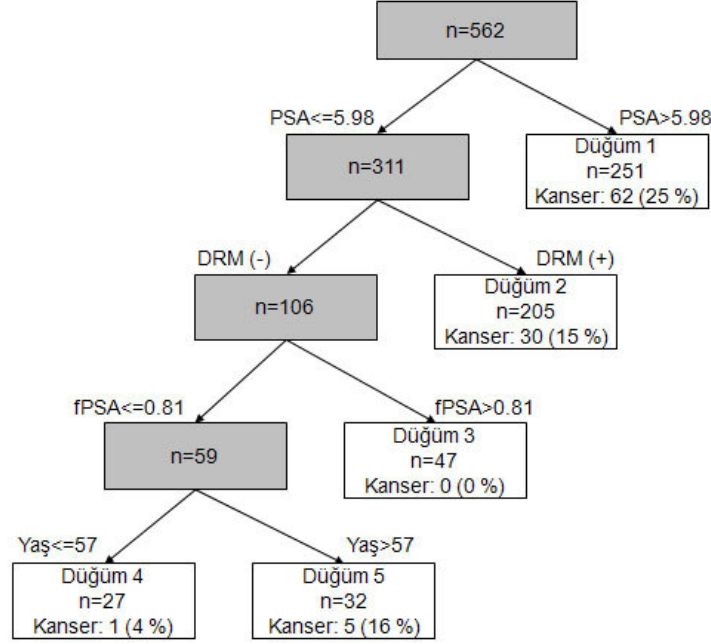
Analizde, bağımlı değişken tanıdır ve malign ile benign olmak üzere iki sınıftan oluşmaktadır. Bağımsız değişkenler şunlardır: yaş (nümerik), PSA (nümerik), free PSA (nümerik), free PSA oranı (nümerik), Dijital Rektal Muayene I (DRM I, üç sınıf; negatif, şüpheli, pozitif), DRM II (iki sınıf; negatif- şüpheli veya pozitif).

Veri rastgele şekilde çalışma (%75) ve test (validasyon) (%25) gruplarına bölünmüştür. Yanlış sınıflama bedeli eşit olmayacak şekilde ayarlanmıştır, kanser olgusunun benign olarak sınıflanmasının bedeli altı kat daha yüksektir.

## 3. Yöntem

Çalışma grubunun (n=562) ortalama yaşı 62.7, standart sapması 8.3'tü. Ortanca PSA düzeyi 5.65 ng/mL, ortanca fPSA düzeyi 0.95 ng/mL olarak saptandı. DRM, olguların %47.5'unda normal, %15.3'ünde şüpheli, %37.2'sinde pozitif. Doksan sekiz (%17.4) olguda kanser saptanmıştı ve bunlardan 21 (%3.2) tanesi yüksek grade maligndi (Gleason grade  $\geq 7$ ).

QUEST algoritması değişik düzeyde kanser olma olasılığı olan beş grup saptadı (Şekil 1): (1) PSA'sı 5.98 ng/mL'den yüksek; (2) PSA  $\leq$  5.98 ng/mL ve DRM şüpheli veya pozitif; (3) PSA  $\leq$  5.98 ng/mL ve DRE negatif ve fPSA 0.81'den yüksek; (4) PSA  $\leq$  5.98 ng/mL ve DRM negatif ve fPSA  $\leq$  0.81 ve yaş  $\leq$  57; (5) PSA  $\leq$  5.98 ng/mL ve DRM negatif ve fPSA  $\leq$  0.81 ve yaş 57'den yüksek. Bu gruplarda kanser oranı sırasıyla %25, %15, %0, %4 ve %16 idi. Üçüncü ve dördüncü düğümlerin negatif olarak kabul edilmesi halinde, sistem 0.99 duyarlılık ile 98 kanser hastasından 97 tanesini saptamakta, 74 olguyu (%13) biyopsiden kurtarabilmektedir.



Şekil-1. QUEST analizi ile elde edilen karar ağacı

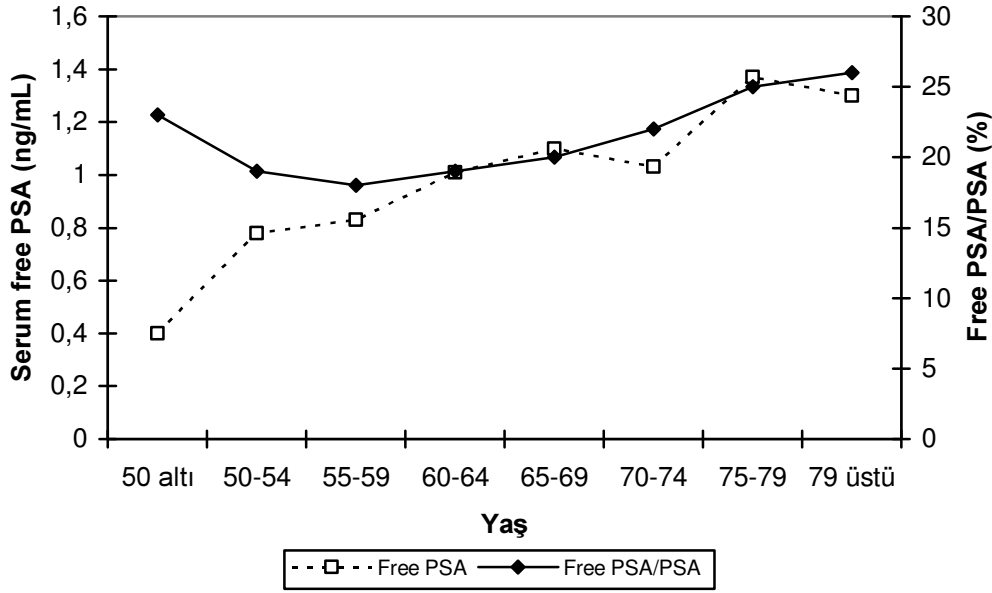
Test grubu (n=188) ile analiz tekrarlanmış, sistem 0.97 duyarlılık ile 36 kanser hastasından 35 tanesini saptamıştır. Çalışma grubu ile test grubunun karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Üçüncü düğümden çalışma grubunda da test grubunda da kanser hastası yoktur. Dördüncü düğümden iki kanser hastası vardır, bunlardan biri çalışma grubunda, diğeri de test grubundadır. Bu iki hasta Gleason grade 5 ve 6'dır (düşük grade).

Tablo-1. Karar ağacı sonuçlarının çalışma ve test gruplarında karşılaştırılması

| Düğüm  | Çalışma grubu (kanser/toplam, kanser yüzdesi) | Test grubu (kanser/toplam, kanser yüzdesi) |
|--------|---|--|
| 1      | 62/251, 25%                                   | 22/98, 22%                                 |
| 2      | 30/205, 15%                                   | 11/58, 19%                                 |
| 3      | 0/47, 0%                                      | 0/14, 0%                                   |
| 4      | 1/27, 4%                                      | 1/7, 14%                                   |
| 5      | 5/32, 16%                                     | 2/11, 18%                                  |
| Toplam | 98/562, 17%                                   | 36/188, 19%                                |

QUEST ile elde edilen sonuçlar aynı faktörler kullanılarak üretilmiş lojistik regresyon modeli ile karşılaştırıldı. Karar ağacının ROC curve AUC değeri 0.62 hesaplandı (95% güven aralığında 0.58-0.68). Lojistik regresyon modelinde yaş (p=0.036), DRM (p=0.001) ve PSA (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı değişkenlerdi ve AUC 0.68'di (95% güven aralığında 0.63-0.73). Yalnızca fPSA oranı için AUC değeri 0.56 idi (95% güven aralığında 0.50-0.62). Yukarıdaki AUC hesapları tüm veri seti üzerinden yapıldı.

Benign olgularda yaşa göre fPSA düzeyleri ve fPSA oranı Şekil 2’de gösterilmiştir. Serum fPSA düzeyi yaş ilerledikçe yükselmekte ve serum fPSA oranı 55-59 yaş grubuna kadar azalırken, daha sonraki yaş gruplarında aşamalı olarak yükselmektedir.



Şekil-2. Kanser olmayan olgularda ortalama fPSA ve fPSA oranı değerleri

#### 4. Tartışma

Bu çalışma ile prostat kanserinin öngörülmesi probleminde ilk kez QUEST karar ağacı analizi kullanılmıştır. Daha önceki literatürde aynı problem QUEST’e benzer bir algoritma olan CART ile analiz edilmiştir. Bu çalışmada 1433 hastanın demografik verileri, DRM ve TRUS sonuçları, serum PSA düzeyleri kullanılmıştır [22]. Bu çalışmanın sonuçları bizimki ile bire bir karşılaştırılabilir nitelikte değildir, çünkü bu çalışmada bizim çalışmamızda kullanılan fPSA verisi bulunmazken, bizim çalışmamızda da sözü edilen çalışmada kullanılan TRUS verileri kullanılmamaktadır.

Bu çalışmada elde edilen karar ağacı bize çok düşük kanser olasılığı olan iki düğüm vermiştir; (a) serum PSA’sı 6 ng/mL altında, DRM’si negatif ve serum fPSA düzeyi 0.81 ng/mL üzerinde olan olgular, (b) serum PSA’sı 6 ng/mL altında, DRM’si negatif, serum fPSA düzeyi  $\leq 0.81$  ng/mL, ve yaş  $\leq 57$  olan olgular. Bu model çalışma grubunda 0.99, test grubunda 0.97 duyarlılık göstermiştir. Modele göre, minimal bir duyarlılık kaybı ile olguların %13’ü biyopsiden kurtulabilir. KA AUC değeri fPSA oranının AUC değerinden hafif yüksek, LR AUC değerinden hafif düşüktür, fakat

modeli anlamak da, klinik uygulamada kullanmak da görece olarak daha kolaydır. LR, karmaşık hesaplara gereksinim duymak ve uç değerlerde sapmalar göstermek gibi iki önemli dezavantaja sahiptir.

Bu modelin ilginç bir sonucu daha vardır, serum PSA düzeyi 6 ng/mL altında, DRM'si negatif ve serum fPSA düzeyi 0.81'in altında olan olgular iki düğüme bölünmektedir. Bunların içinde 58 yaşından küçük erkekler %4 kanser olasılığına sahipken, daha yaşlı erkeklerde bu oran %16'dır. Bu noktada bir hatırlatma da yapılmalıdır, yapılan analiz fPSA oranını değil de fPSA düzeyini seçmiştir. fPSA oranı fPSA'nın bir türevidir ve düşük fPSA'lı olgularda fPSA oranının da düşük olma eğilimi vardır. Düşük fPSA oranının kanser ihtimalini artırdığı genel olarak bilinmektedir, ancak bu oran ile yaşın ilişkisi iyi çalışılmamış bir konudur. KA analizine göre fPSA'nın düşük olduğu genç hastalarda eğer serum PSA 6 ng/mL'nin altında ise ve DRM negatifse kanser ihtimali yüksek değildir. Yakınlarda yapılan bir çalışmada fPSA'nın 44-50 yaşlarındaki erkeklerde kanser ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir [23]. Kanser olmayan olguların daha ileri incelemesinde ortalama fPSA oranının 75 yaşına kadar %25'in altında olduğu görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada [24], ortalama fPSA 40-49 yaşlarındaki 0.22 ng/mL iken 80 yaş ve üzerinde bu değer 0.58 ng/mL'ye kadar çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda, aynı yaş grupları için sırası ile 0.40 ve 1.30 değerleri elde edilmiştir. Sözü edilen çalışmada, ortalama fPSA oranının çeşitli yaş gruplarında %28 ile %30 arasında oynadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda, fPSA oranı çeşitli yaş gruplarında %18-26 arasında değişmektedir. Bu sonuçlara göre, değişik toplumlarda serum fPSA düzeyinin daha yüksek ve fPSA oranının düşük olması mümkündür. Çalışmamızda, fPSA oranının değişkenliğinin de yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum, çalışmamızın yapısına da bağlı olabilir, çünkü batı toplumlarındaki çalışmalar genellikle popülasyon taraması ile elde edilen olgulara dayanırken bizde böyle bir sistematik yoktur. Bu veriler sadece biyopsi alınan olgulara aittir. Diğer bir muhtemel sebep, etnik farklılıklar olabilir. Daha önce Türkiye'de yapılan bir çalışmada [19], fPSA oranının biyopsi sonucu ile ilişkisinin kötü olduğu bildirilmiştir.

## 5. Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, serum PSA'sı 6 ng/mL altında, serum fPSA'sı 0.81 ng/mL üstünde ve DRM'si negatif bir olguda kanser olasılığı çok düşüktür. Buna ek olarak, Eğer 58 yaşından küçük bir olguda serum PSA düzeyi 6 mg/dL'nin altında ve DRM negatifse bu olgudan serum fPSA tetkiki istemenin gereği olmayabilir, çünkü bu çalışmanın sonuçlarına göre bu tip bir hastada fPSA değerinin kanser öngörüsüne bir katkısı yoktur. Bu sonuçlar, farklı etnik gruplarda fPSA ve fPSA oranının aynı anlama gelmeyebileceğini düşündürmektedir. fPSA'nın ve fPSA oranının yaşla ilişkisini incelemek için daha fazla çalışma yapılmalıdır. Bu çalışmada KA ağacı analizi, beklenmedik bulgular vermiştir, bundan dolayı karmaşık tıbbi problemlerin incelenmesi için yararlı bir araç olduğunu düşünüyoruz.

## 6. Kaynakça

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- [2] Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA. Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers. *Clin Cancer Res* 2004;10(12 Pt 1):3943-53.
- [3] Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):846-51.
- [4] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 324:1156-61, 1991. Erratum in: *N Engl J Med* 1991;325: 1324, 1991.

- [5] Guinan P, Bhatti R, Ray P. An evaluation of prostate specific antigen in prostatic cancer. *J Urol* 1987;137: 686-9.
- [6] 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 Engl J Med* 1987;317:909-16
- [7] Schmid HP, Riesen W, Prikler L: Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50: 71-8.
- [8] Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997;79:104-9.
- [9] Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 2002;60(4 Suppl 1):4-9.
- [10] Borden LS Jr, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K, Porter CR. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason  $\geq 7$  prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int* 2007;99: 559-63.
- [11] Chun FK, Graefen M, Briganti A, et al. Initial biopsy outcome prediction--head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram versus artificial neural network. *Eur Urol* 2007;51:1236-40; discussion 1241-3.
- [12] Stephan C, Cammann H, Semjonow A, et al. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem* 2002;48:1279-87
- [13] Porter CR, Gamito EJ, Crawford ED, et al. Model to predict prostate biopsy outcome in large screening population with independent validation in referral setting. *Urology* 2005;65: 937-41.
- [14] Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005;173:1930-4.
- [15] Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37: 1618-25.
- [16] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
- [17] Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, Stamm B, Lehmann K, Tscholl R. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng./ml. combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J Urol* 2001;166:851-5.
- [18] Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, et al. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int* 2005;96:995-8.
- [19] Akduman B, Alkibay T, Tuncel A, Bozkirli I. The value of percent free prostate specific antigen, prostate specific antigen density of the whole prostate and of the transition zone in Turkish men. *Can J Urol* 2000;7:1104-9.
- [20] Stephan C, Cammann H, Meyer HA, Lein M, Jung K. PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. *Cancer Lett* 2007;249:18-29.
- [21] Loh WY, Shih YS: Split selection methods for classification trees. *Statistica Sinica* 1997;7: 815-40.
- [22] Garzotto M, Beer TM, Hudson RG, et al. Improved Detection of Prostate Cancer Using Classification and Regression Tree Analysis. *J Clin Oncol* 2005;23: 4322-9.
- [23] Vickers AJ, Ulmert D, Serio AM, et al. The predictive value of prostate cancer biomarkers depends on age and time to diagnosis: Towards a biologically-based screening strategy. *Int J Cancer* 2007;121:2212-7.
- [24] Lacher DA, Thompson TD, Hughes JP, Saraiya M. Total, free, and percent free prostate-specific antigen levels among U.S. men, 2001-04. *Adv Data* 2006;379: 1-12.

## 7. Sorumlu Yazarın Adresi

Kemal Hakan Gülkesen. Akdeniz Üni. Tıp Fak. Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, 07059, Antalya.  
hgulkesen@akdeniz.edu.tr