

ROLUL BIOPSIEI ECOGHIDATE ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

Pavel Banov - asist. univ.,
Emil Ceban – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Ion Dumbrăveanu – conf. univ., dr. șt. med.,
Maria Tereza Calin – studenta anul IV,
Adrian Tănase – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef catedră,
¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel: +373-22-205-525, e-mail: pavel.banov@usmf.md

Rezumat

Cancerul de prostată este considerat una dintre cele mai frecvente neoplazii depistate la bărbați. Determinarea PSA-ului, ca metodă de screening populațional este un pas important în depistarea precoce, totuși biopsia ecoghidată a prostatei rămâne metoda de diagnostic de bază. Studiul dat efectuat în baza a 52 de pacienți și a datelor din literatură tinde să evidențieze rolul puncției ecoghidate. Fiind efectuată cu acuratețe de un specialist calificat duce la creșterea ratei de diagnosticare și la minimalizarea complicațiilor.

Cuvinte-cheie: cancer de prostată, biopsia ecoghidată, PSA

Summary. The role of ultrasonography-guided biopsy in the diagnosis of prostate cancer Prostate cancer is considered to be one of the most frequent neoplasia detected in men. Although the PSA use is an important step in the populational screening for early detection, the ultrasonography-guided biopsy remains the main method of diagnosis. The study was based on 52 patients and on specialty literature tends to highlight the role of ultrasonography guided biopsy. When performed gently by a qualified specialist it leads to an elevated rate of diagnosis and minimizes the complications.

Key words: prostate cancer, ultrasonography-guided biopsy, PSA

Резюме. Роль биопсии под УЗИ контролем в диагностике рака предстательной железы

Рак предстательной железы считается одним из наиболее распространенных видов рака у мужчин. Хотя определение ПСА в качестве метода скрининга населения является важным шагом в ранней диагностике, биопсия простаты остается основным методом диагностики. Данное исследование, проведенное на основе 52 пациентов и анализа данных литературы, подчеркивает роль биопсии под УЗИ контролем. Выполненная с большой точностью квалифицированным врачом увеличивает число выявленных пациентов и сводит к минимуму возможные осложнения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия под УЗИ контролем, ПСА

Introducere

Cancerul de prostată (CP) reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii depistate la bărbați. Centrul de Statistică și Institutul Oncologic din Republica Moldova au înregistrat în anii 2000-2012 o creștere continuă a incidenței cancerului de prostată, de la 85 cazuri în anul 2000 până la 324 în anul 2012. De asemenea a crescut semnificativ și mortalitatea cauzată de CP de la 2,2% în 2008, până la 2,7% în anul 2012. În Uniunea Europeană incidența CP este de 65/100.000 locuitori/an, iar mortalitatea de 26/100.000 locuitori/an [1,2,3].

Odată cu perfecționarea și introducerea noilor metode de diagnostic în rândul populației masculine incidența CP a crescut, totuși rata mortalității este în continuare înaltă din cauza nedepistării precoce. Din

aceste motive la momentul actual se pune accentul pe elaborarea noilor metode de screening a leziunilor maligne.

Răspândirea folosirii markerului PSA ca metodă de screening a contribuit la creșterea vertiginoasă a numărului de biopsii transrectale ecoghidate, astfel evidențiind rolul important al acestei glicoproteide în detectarea precoce a CP [4].

Antigenul specific prostatic (PSA) este elaborat atât în țesutul neoplazic cât și în cel normal, fiind prezent în citoplasma celulelor epiteliale ductale prostatice, în secrețiile laminei ductale (lichid seminal, prostatic), urină, ser.

PSA circulă în sânge sub diferite forme moleculare datorită complexelor pe care le formează cu inhibitori de proteaze:

– PSA cuplat cu α 1-antichimotripsina (PSA-ACT) este principala formă imunoreactivă din ser (60 – 90%);

– PSA cuplat cu α 2 macroglobulina – această formă nu este detectabilă (<0,1%);

– PSA liber este o formă enzimatic inactivă – nu se asociază cu inhibitori (10 – 40%) [5,6].

La bărbații ce nu prezintă CP/inflamații/infecții, ponderea principală a PSA-ului o reprezintă proteina matură, care a fost supusă clivajului proteolitic intern. În contrast, în CP această fracție clivată este relativ scăzută, PSA mărindu-se pe contul fracției cuplate.

Trebuie de menționat că mai mulți factori influențează nivelul seric al acestei proteine, cum ar fi:

- vârsta (cantitatea de epiteliu glandular crește odată cu vârsta);

- IMC (creșterea masei corporale a fost asociată cu un PSA scăzut);

- Medicamente (inhibitorii 5α reductaza, statine, tiazide);

- Alte afecțiuni (prostatita bacteriană, retenție urinară acută).

Pentru interpretarea corectă a rezultatelor se mai iau în calcul câteva aspecte ale PSA:

- densitatea PSA: PSA seric este împărțită la volumul prostatei măsurat prin ultrasonografia transrectală (densitatea >0,15 ng/ml ne sugerează CP, iar valorile mai mici – hipertrofia benignă);

- viteza PSA (viteza): creșterea continuă a nivelului de PSA seric este cel mai des asociat cu CP (peste 0,5 ng/ml anual);

- raportul dintre PSA liber și total: cu cât este mai mic acest raport cu atât e mai mare probabilitatea de CP [7].

În pofida tuturor investigațiilor existente, unica metodă de a stabili diagnosticul de certitudine este examinarea microscopică a țesutului prostatic obținut prin puncția ecoghidată a prostatei. Această metodă oferă posibilitatea de a aborda o atitudine terapeutică corectă și de a crește rata supraviețuirii pacienților.

Indicații pentru biopsia prostatei sunt:

- suspexie CP (la tușeu rectal sau ecografie);

- nivel ridicat al PSA-ului seric (>4 ng/ml);

- viteza PSA (viteza) peste 0,5 hg/ml anual;

- raportul dintre PSA liber și total sub 15%.

Pentru prima dată biopsia sextant parasagitală ghidată ecografic a fost realizată de Hodge în 1989. Totuși această metodă are o valoare relativă, fiind recoltate doar câteva fragmente din tot țesutul prostatic, ceea ce nu ne permite să excludem totalmente CP, dacă în aceste fragmente nu se depistează modificări specifice. În prezent există numeroase dezbateri despre diferite tehnici de realizare a biopsiei, având ca scop creșterea valorii informaționale a rezultate-

lor asupra detecției precoce și stadializării leziunilor maligne. Majoritatea metodelor includ o prelevare mai extinsă a țesutului, cuprinzând îndeosebi zona periferică a glandei [8,9].

În baza datelor din literatură, putem constata că majoritatea tumorilor maligne sunt precedate sau pot fi chiar și asociate cu leziuni premaligne. Aceste leziuni întrunite sub genericul de neoplazie prostatică intraepitelială (PIN) reprezintă proliferarea intraluminală a celulelor secretorii ale sistemului ductal-acinar prostatic, ce pot avea aspect de atipii minime până la atipii greu de diferențiat de CP. Natura premalignă a acestor modificări pentru prima dată a fost descrisă de McNeal în 1965, care inițial cuprindea 3 grade. Astăzi, deosebim 2 grade de PIN: înalt și scăzut. Întru confirmarea corelației PIN cu dezvoltarea CP au fost aduse numeroase argumente. Studiile anatomo-clinice au arătat că PIN este localizată preponderent în zona periferică, aceasta fiind și zona din care se dezvoltă CP în 70% din cazuri. De asemenea anomaliile fenotipice și genotipice, care constau din pierderea progresivă de markeri ai diferențierii secretorii și din discontinuitatea stratului bazal pe măsura progresării PIN reprezintă modificări intermediare între epiteliul normal și CP. Astfel, s-a constatat că focarele canceroase vor apărea în aceste zone de ruptură a stratului bazal. Deci în numeroase cazuri este necesară repetarea procedurii pentru a nu omite CP [10].

Astfel ca indicații pentru o biopsie repetată servesc:

- suspiciuni histologice în urma primei biopsii;

- PSA crescut;

- PIN de grad înalt;

- PIN de grad mic, dar cu PSA>10 ng/ml;

- PIN de grad mic, cu modificări ale PSA sau a TR în perioada de supraveghere [11].

La repetarea biopsiei se vor preleva un număr mai mare de fragmente, pentru a crește șansele de detecție a CP.

Actualmente, se folosește puncția-biopsie extinsă, care presupune prelevarea a cel puțin 12-16 fragmente. Din datele din literatură observăm o influență considerabilă a tipului de biopsie asupra ratei de detecție.

<i>Tipul de biopsie</i>	<i>Rata de detecție</i>
• Standrad sextant	22,7%
• 6 + 6 carote laterale (12)	28,3%
• 6 +6lat+6 zona de tranziție (18)	30,7%
• 6+6lat+6ZT+3zona periuretrală (21)	31,3%

În literatura de specialitate este remarcată și relația dintre volumul prostatei și numărul de biopsii care trebuiesc efectuate, deoarece este posibil ca zona cu leziuni maligne să nu fie puncționată din cauza dimensiunilor mari ale glandei. Rata generală de de-

tecție a CP pentru o prostată cu masa de 25 gr este de 49%, pentru 50 gr – 38% și respectiv pentru o masă de 100 gr – 14%. Astfel pentru glandele ce depășesc 60 cc în volum sunt recomandate cel puțin 10 punctții. În acest sens, s-au propus nomograme care contribuie la stabilirea numărului optimal de biopsii, prin care se va obține detecția maximală. Cea mai cunoscută nomogramă este cea propusă de Djavan și colab. (nomograma Viena), care stabilește interdependența dintre numărul de carote, dimensiunile glandei și vârsta pacientului, asigurând o rată a detecției până la 90% [12].

Scopul studiului. De a demonstra în baza datelor din literatură și în baza studiului propriu rolul biopsiei ecoghidate multifocale în depistarea precoce a cancerului de prostată.

Material și metode

Studiul a fost realizat în baza a 52 de biopsii prostatice ecoghidate, efectuate pe parcursul perioadei mai 2016 – martie 2017 în secția Urologie a IMSP Spitalului Clinic Republican. Tehnica biopsiei transrectale ecoghidate (TRUS): pregătirea pacientului a inclus: sistarea utilizării preparatelor antiagregante și antiinflamatoare cu 7 și respectiv 3 zile înainte de procedură; efectuarea a 2 clisme evacuatorii și administrarea unui preparat antibacterian cu spectru larg de acțiune cu o zi înainte de biopsie și inclusiv 3 zile post-biopsie (fluorchinolone: ciprofloxacina 500 mg x 2 ori/zi, ofloxacina 200 mg x 2 ori/zi). În calitate de anestezie a mucoasei rectului a fost efectuată administrarea locală a gelului de Lidocaină 2% - 10 ml cu 5–10 minute înainte de inițierea procedurii. Pacientul a fost poziționat în decubit lateral stâng, cu picioarele trase spre piept și biopsia s-a efectuat cu ajutorul ecografului Philips HD3, dotat cu transductor transrectal și dispozitiv de punctție.

Contraindicații pentru biopsia prostatei sunt: coagulopatii (cu creșterea timpului de coagulare, scăderea numărului de trombocite sau deficiența factorilor de coagulare); tratament cu anticoagulate/antiagregante/antiinflamatorii nesteroidiene (tratamentul trebuie întrerupt); infecție urinară netratată, prostatită acută, paraproctită; fisură anală, stenoză rectală.

După procedură se pot întâlni următoarele complicații: hematurie tranzitorie, uretroragie; complicații septice (prostatită acută, septicemie); tamponadă vezicii urinare; rectoragie.

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a utilizat programul SPSS (versiunea 20.0). A fost folosită statistica descriptivă și comparativă. Datele sunt prezentate după formula Mean ± Standart Deviation. Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% ($p < 0,05$).

Rezultate

Pacienții supuși biopsiei au vârsta cuprinsă între 52 și 88 de ani, media fiind de 70 ani, iar valorile PSA a variat între 2,81 și 177,00 ng/ml cu media de 89,90 ng/ml.

La 22 pacienți (42,30%) din lotul persoanelor supuse biopsiei s-a depistat tabloul clinic morfologic de adenocarcinom, iar la 30 pacienți (57,69%) – hiperplazie benignă de prostată.

Din cei cu adenocarcinom, PSA a variat între 4,1-10 ng/ml la 1,92% din pacienți, cu PSA între 10,1-40 ng/ml au fost 23,07% pacienți și PSA >40,1 ng/ml au avut 17,3%.

Din cei cu hiperplazie benignă a prostatei cu PSA <4,0 au fost 3,84% pacienți, cu PSA între 4,1-10 ng/ml – 23,07% pacienți, cu PSA între 10,1-40 ng/ml au fost 23,07% și PSA >40,1 ng/ml au avut 7,69% pacienți (tab. 1 și 2).

Tabelul 1

Corelația dintre PSA și numărul pacienților incluși în studiu

PSA (ng/ml)	Pacienți	
	Nr.	%
< 4,0	2	3,84
4,1 – 10,0	12	23,07
10,1 – 40,0	24	46,15
>40,1	14	26,92

Tabelul 2

Corelația dintre PSA și tipul formațiunii prostatei

PSA (ng/ml)	Adenocarcinom		Hiperplazie benignă	
	Nr.	%	Nr.	%
<4,0	-	-	2	3,8
4,1 – 10,0	1	1,9	12	23,1
10,1 – 40,0	12	23,1	12	23,1
>40,1	9	17,3	4	7,7
Total	22	42,3	30	57,7

Indicii statistici a PSA-lui în dependență de numărul biopsiilor și tipul formațiunii prostatei sunt prezentate în tab. 3.

Din complicații după biopsie ecoghidată a prostatei au fost observate 5 uretroragii și hematurii nepronunțate, care s-a încetat de sine stătător. Complicații majore, care au necesitat tratament suplimentar în studiul efectuat nu au fost.

Prezentare grafică variațiilor PSA-lui în dependență de numărul biopsiilor și tipul formațiunii prostatei sunt prezentate în fig. 1, dar intervalele de încredere (CI 95%) mediilor PSA sunt prezentate în fig. 2.

Astfel se observă o interdependență directă între creșterea nivelului seric de PSA și rata depistării adenocarcinomului de prostată. Totuși acest marker

Tabelul 3

Indicii statistici a PSA-lui în dependență de numărul biopsiilor și tipul formațiunii prostatei (ng/ml)

Nr. biopsii	Tipul formațiunii	Nr.	Media	Devierca standard	Minimum	Maximum
Sextant	Adenom	8	34,98	35,17	7,74	100,0
	Adenocarcinom	5	69,04	68,82	14,00	177,0
12-focală	Adenom	22	14,19	10,01	2,81	44,00
	Adenocarcinom	17	46,00	43,71	9,59	140,0

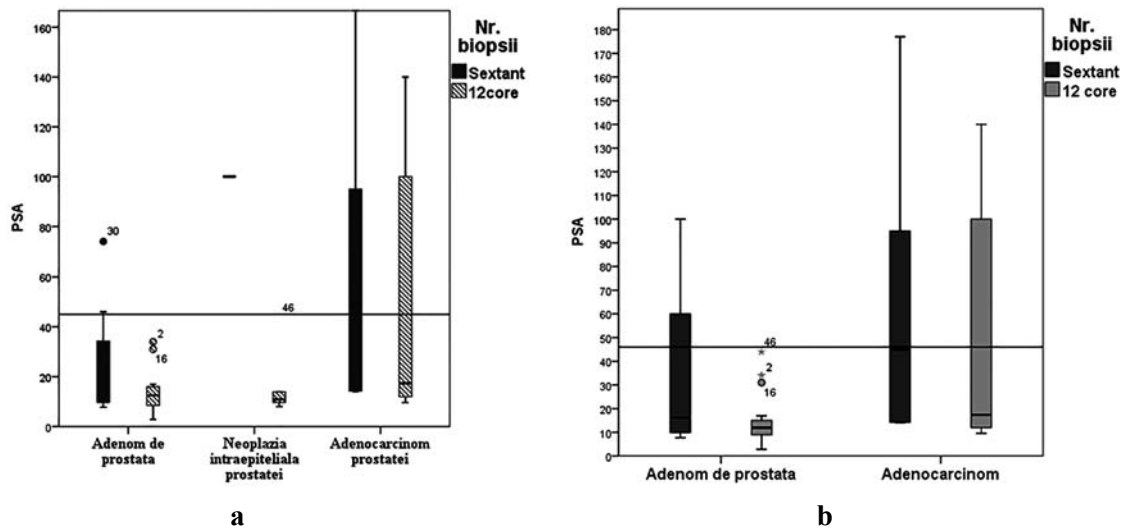


Fig. 1. Variațiile PSA în dependență de tipul formațiunii și numărul biopsiilor prostatei, Box&Whisker Plot (a – stratificare cu neoplazia intraepitelială a prostatei, b – fără stratificare)

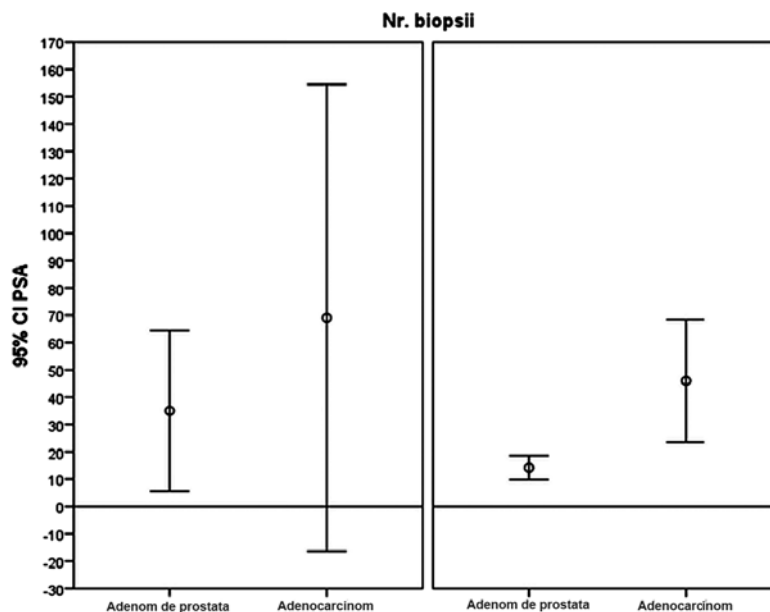


Fig. 2. Intervalele de încredere 95% a mediilor PSA în dependență de tipul formațiunii și numărul biopsiilor prostatei (Whisker Plot)

nu este totalmente eficient în depistarea adenocarcinomului, ceea ce implică necesitatea utilizării biopsiei ecoghidate. În cercetarea efectuată, analizând datele obținute, limita maximală de PSA pentru adenom de prostată cu biopsie 12-focală a fost 44,0 ng/ml. Pentru evitarea riscurilor aparițiilor complicațiilor post-procedeu și minimalizarea traumatismului suplimentar efectuarea biopsiei prostatei

12-focale la pacienții cu PSA mai mare de 44,0 ng/ml nu este recomandată.

Discuții și concluzii

Cancerul de prostată este o maladie rar diagnosticată la bărbați până la 50 de ani, constituind doar 2% din cazuri. Vârsta medie la care sunt diagnosticați bărbații este de 68 de ani. Acești indicatori ne vorbesc despre rata mică a detecției precoce a CP.

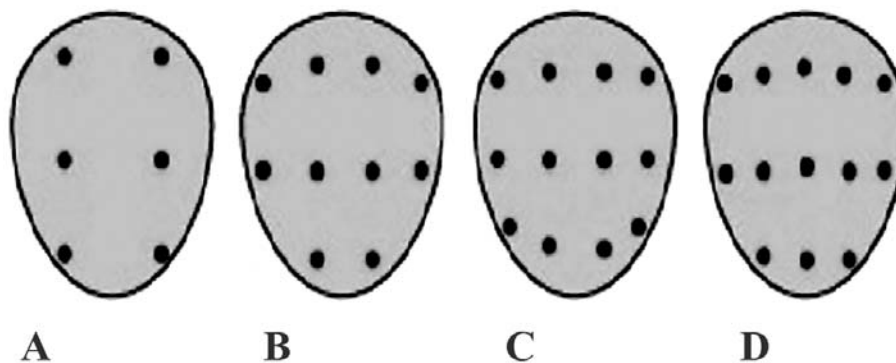


Figura 3. Scheme de biopsie a prostatei. (A) Schema sextant, Hodge și colab. 1989; (B) 10 fragmente, Presti și colab. 2000; (C) 12 fragmente sau dublu sextant; (D) 13 fragmente, Eskew și colab.

Este relevant de a analiza biopsia prostatei din 2 aspecte: diagnosticarea precoce a leziunilor maligne și profilaxia complicațiilor ei.

Astfel au fost întreprinse numeroase studii care au confirmat că rata detecției crește odată cu numărul de fragmente prelevate.

Presti și colab. [13] au efectuat biopsia la 483 de pacienți, obținând 10 fragmente (6 din regiunile tradiționale și 2 bilateral din zonele periferice). Ei au remarcat că această metodă poate detecta CP în 96% din cazuri.

Babain și colab. [14] au studiat schema cu 11 fragmente la 362 de pacienți, care include biopsia de tip sextant, 1 fragment lateral (cornul anterior), median și bilateral din zonele de tranziție. În urma studiului s-a detectat o creștere a ratei de detecție cu 33%. Eskew și colab. [15] au comparat metoda sextant de biopsie cu cea de 13 fragmente, care include adițional la cele 6 standart, 2 laterale de fiecare parte și 3 mediane. În final ei au constatat un avantaj statistic semnificativ a celei de a doua metode, cu o rată de detecție comparabil mai mare cu 35%.

De La Taille și colab. [16] au conchis că rata detecției CP în urma schemelor sextant, cu 12, 18, și 21 de prelevări reprezintă 22,7%, 28,3%, 30,7%, și respectiv - 31,3%. Studiul elaborat de Chang și colab. [17] ce include 22 de pacienți supuși biopsiei cu prelevarea a 10 fragmente (4 din zonele periferice adițional la cele 6 standart) a precizat că la 17 din ei CP a fost detectat în mostrele adiționale, care nu ar fi fost diagnosticați doar în baza a 6 biopsii standart. În acest studiu rata de detecție prin metoda prelevării a 6 fragmente standart și 12 fragmente a fost 22,2% (95/428) și respectiv - 37,5% (48/128). La pacienții cu PSA între 4,1 și 10,0 ng/ml a fost stabilită o semnificație statistic importantă a ratei de detecție între cele 2 metode, pe când la pacienții cu nivelul PSA între 10,1 și 20,0 ng/ml nu a fost demonstrată o diferență

semnificativă între aceste metode. Terris și colab. [18] au raportat că au diagnosticat 68% din pacienții incluși în studiu prin prelevarea a 12 fragmente, dintre care la 46% au fost detectate modificări maligne atât în biopsiile standart cât și în cele adiționale, pe când la 15% - doar în fragmentele adiționale.

De asemenea este relevant de a menționa că în cazurile în care sunt identificate modificări la tușeul rectal și nivelul PSA-ului crescut rata de detecție a CP este de 52,27%, pe când în cazurile doar cu PSA majorat - 15,68%.

Majoritatea studiilor arată că cancerul de prostată nepalpabil este predominant situat în zona apexului anterior. Takashima și colab. [19] au analizat distribuția CP la modelele computerizate ale prostatei construite în baza mostrelor patologice înlăturate în urma prostatectomiei și au remarcat că rata distribuției cancerului în zona mediană este de 85,5%, iar zona apexului anterior - 82,3%. Prin urmare biopsia acestor zone contribuie la creșterea ratei de detecție.

Analizând studiile de specialitate nu am identificat o importanță statistică a creșterii incidenței complicațiilor în legătură cu numărul de biopate prelevate. În studiul său, Berger și colab. [20] la efectuarea biopsiei cu 6 și 12 fragmente au depistat febră (>38,5°C) în 0,8% și respectiv 3,5% din cazuri. Febra a fost detectată în 6,6% din cazuri, când nu a fost efectuată clisma evacuatorie. Astfel s-a demonstrat importanța administrării antibioticelor și efectuării clismelor pre-biopsie. Hematuria macroscopică a fost prezentă la 14,5% din pacienții supuși biopsiei de tip sextant, la 14,2% - supuși biopsiei cu 10 prelevate și 14,5% - biopsia cu 15 prelevate, ceea ce nu reprezintă o diferență semnificativă.

Concluzii

1. Metoda de bază în diagnosticarea cancerului de prostată rămâne biopsia ecoghidată cu prelevarea fragmentelor și examenul histopatologic.

2. Nivelul PSA este într-o interdependență directă cu gradul de neoplazie, totuși doar în baza antigenului nu putem stabili un diagnostic cu certitudine.

3. La implementarea metodelor de profilaxie scade rata complicațiilor.

Bibliografie

1. Ceban E., Tănase A., Rudic V. *Eficacitatea administrării preparatului bior pacienților cu suspiciu de patologie prostatică*. Arta Medica. Chișinău, 2009, nr.5 (38), pag.55-61.

2. Ceban E., Galescu A., Banov P., Botnari V., Ghicavii V., Dumbrăvianu I. *Monoterapia cu Bicalutamid a adenocarcinomului de prostată versus castracția chirurgicală*. Arta Medica. Materialele celui de al V Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, nr.2 (45) 2011, pag.22-24.

3. Iurcu C. „Managementul diagnosticului precoce și optimizarea screeningului multilateral în cancerul de prostată”. Teza de doctorat. 2012, p.3.

4. Ambert V, Ateia A, Chira I, Radu T, Constantin T. *Punția prostatică extinsă ecoghidată transrectal îmbunătățește rata de detecție a cancerului de prostată*, Revista Română de Urologie (supliment) 2006

5. Lilja H, Christensson A, Dahlén U et al (1991) *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin*. Clin Chem 37:1618.

6. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG (2002) *Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex*. Urology 59:797.

7. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. *EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. 2017, p.18-19.

8. Lehana Yeo, Dharmesh Patel, Christian Bach, Athanasios Papatsoris, Noor Buchholz, Islam Junaid and Junaid Masood Barts and the London NHS Trust UK *The Development of the Modern Prostate Biopsy*. p.12.

9. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: *Random systematic versus directed ultrasound guided 6-Versus 12-Core Prostate Biopsy for Prostate Cancer transrectal core biopsies of the prostate*. J Urol. 1989; 142: 71-4; discussion 74-5.

10. David G Bostwick and Junqi Qian *Modern Pathology* (2004) 17, 360–379, advance online publication, 23 January 2004;

11. Umberto Capitanio, David Pfister, Mark Emberton *Repeat Prostate Biopsy: Rationale, Indications, and Strategies*, European Urology Focus 1 (2015) 127-136, p.129.

12. Remzi M, Yan K, Dobrivits M et al. *The vienna nomogram : Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume*, The Journal of Urology, 2005, vol. 174 (1), p. 1256-1261.

13. 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; discussion 202-3.

14. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. *Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection*. J Urol. 1998; 160: 2111-4.

15. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. *Comparison of midlobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer*. Urol Int. 1997; 59: 239-42.

16. Takashima R, Egawa S, Kuwao S, Baba S. *Anterior distribution of Stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens*. Urology. 2002; 59: 692-7.

17. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al. *Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores*. J Urol. 2004; 171:1478-80; discussion 1480-1.

18. De la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, et al. *Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate*. Urology 2003;61:1181-6.

19. Presti JC Jr, O’Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. *Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study*. J Urol 2003;169:125-9.

20. 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.