



Biopsia prostática multifragmentaria

Carlos Rodríguez Duarte¹.

¹Urólogo marcar53@terra.es

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La Biopsia con múltiples fragmentos representa una ayuda eficaz en el diagnóstico del cáncer de próstata, pues aporta mayor especificidad con un alto índice de positividad estadísticamente significativo y con mínima morbilidad. El presente artículo contempla una revisión somera de la historia de la Biopsia Prostática, haciendo énfasis en la evolución y en la necesidad de afinar los métodos para el diagnóstico de lesiones pequeñas, así como aclarar o ratificar los casos de PIN e hiperplasia atípica. Además, se presenta un estudio desarrollado sobre la base de un total de 221 enfermos. Se describe con detalle el método utilizado y se analizan las variantes usando la prueba "T" y Rank Sum Test.

MULTI-CORES BIOPSY OF THE PROSTATE

SUMMARY

Multi-cores biopsy is a very useful procedure in the diagnostic of cancer of the prostate with better specificity results, statistically significative and without side effects. This documents includes a briefly revision of the history of the Prostate Biopsy, and emphasis is made in the importance of seek deeply in the diagnostic of small lesions, PIN and atipic prostate hyperplasia. Besides, it offers a research about a total of 221 patients and the complete technique used is described. "T" and Rank Sum Tests were used for the statistical analysis of the results.

KEY WORDS: Prostate Biopsy - PIN - Prostate Atipic Hyperplasia - Prostate Cancer

INTRODUCCIÓN

Desde hace ya varios años, la Biopsia Prostática guiada con Ecosonograma Transrectal (ET) ha llegado a formar parte del grupo de procedimientos de rutina de la oficina del urólogo. La necesidad de obtener un diagnóstico de

adenocarcinoma en un paciente sospechoso por un hallazgo de tacto rectal, un Antígeno Prostático Específico (PSA) elevado o en el límite alto de la normalidad, o una zona sospechosa en un ET ha obligado a sistematizar el desarrollo de este procedimiento, a fin de hacerlo de utilidad en cuanto a efectividad en lo que se refiere a costo y una baja morbilidad.

Al igual que Kaye y col. (1), Androle y col. (3), Hunter y col. (1), hemos trabajado en este tema desde 1989 (1,2). En el año 1991 (1), publicamos nuestros resultados con respecto a los primeros 206 pacientes tratados, encontrando una positividad para cáncer de 33% de los enfermos. Para esta época no existía un protocolo previamente establecido, que marcara la pauta de cuántos fragmentos debían tomarse, ni de que sitios de la glándula.

La aparición del PSA (3,4) y su uso masivo como método de diagnóstico y despistaje del cáncer, resultó en un incremento del número de pacientes a diagnosticar de cáncer de próstata; así como también las dudas y confusiones en el manejo inevitable de los falsos positivos y negativos.

Por otra parte, la falta de protocolo sistematizado hizo que se aumentaran los casos de diagnóstico de lesiones de PIN y de hiperplasia atípica en pacientes con antígeno elevado. Se hizo necesaria la repetición de biopsias en varios pacientes, siempre en la búsqueda de un cáncer que solamente ha sido rozado parcialmente por la aguja de la biopsia.

La sistematización con la técnica de sextante fue realmente un aporte en este sentido, pues abrió la puerta a investigar más a fondo lo que pasaba con las biopsias que se encontraban en la situación antes planteada.

La profundización del estudio de los resultados de las biopsias ha producido reportes interesantes. Andea y col. (1), al analizar 418 piezas de prostatectomías radicales, encontraron que el 80% de las lesiones son periféricas, contra un 20% en el resto de la glándula. Asimismo, la localización en el pico es de 60% contra 40% en la base. Las lesiones de 0.2 cc o menores se presentan siempre pegadas a la cápsula. Además, el 21.2 % de los tumores fueron localizados en zonas donde no lo hubieran sido de hacerse una biopsia con la técnica de sextante.

Kronz y col. (1), al trabajar con 245 pacientes a los que se les practicó biopsia y tenían diagnóstico previo de PIN de alto grado, encontraron que el 32% de los casos fueron reportados como cáncer en la biopsia siguiente. El único factor de predisposición para lograr el diagnóstico, fue el número de fragmentos tomados. Se determinó cáncer en 30.2%, cuando se trató uno o dos muestras; 40% cuando fueron tres; y 75%, si eran más de cuatro.

Todos estos elementos, como proximidad de las lesiones pequeñas a la cápsula, frecuencia mayor de lesiones en el pico que en la base y la importancia de tomar mayor número de fragmentos, ha justificado que se apliquen sistemas en los cuales el universo prostático tomado en una biopsia sea cada vez mayor en número de muestras tomadas.

Así, McCullough (1) reporta una técnica denominada de cinco regiones, tomando de tres a cuatro fragmentos adicionales a la técnica de sextante, totalizando quince fragmentos de rutina, y en casos necesarios por glándulas más voluminosas, llegar hasta veinte en un paciente. El autor registra 41% de efectividad de este método aplicado en un grupo de 403 casos, con lo cual se mejora en 42% los resultados obtenidos por él con la técnica clásica de sextante.

En una reciente publicación, Stewart y col. (1) reportaron que la saturación de muestras tomadas en las biopsias, es de gran utilidad en el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con riesgo del mismo. Estos especialistas encontraron que 77 de 224 pacientes (34%) fueron detectados como portadores de cáncer. Todos los tratados tenían entre una y siete biopsias por técnica de sextante y se había establecido un promedio de 1.8 negativas.

Desde febrero del año 2000, hemos sistematizado una forma de efectuar la biopsia de próstata, tomando un mínimo de doce fragmentos, desde la base al pico, colocando la aguja siempre por fuera de la cápsula, y analizando por

separado las muestras tomadas. En este trabajo presentamos nuestros resultados obtenidos sobre la base de 221 pacientes, separados en dos grupos distintos, pero siguiendo las normas expuestas anteriormente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Hemos practicado Biopsia Prostática transrectal guiada con ultrasonido, a 221 pacientes con indicación del procedimiento por hallazgo de un Antígeno Prostático Específico (PSA) elevado, lesión sospechosa de Cáncer palpada en el tacto rectal, y/o hallazgo de zona hipoecoica prostática en el Ecosonograma Transrectal (ET); así como en aquellos con diagnóstico previo de hiperplasia atípica, o PIN de cualquier grado.

Hemos dividido el total de pacientes en dos grupos. El grupo I estuvo constituido por 148 enfermos, tratados desde enero de 1991 a mayo de 1993, empleando la técnica de extracción de fragmentos de diferentes cantidades, de acuerdo a los elementos clínicos presentes, y usando invariablemente las muestras de ambos lóbulos tomadas de los sextantes, agregando muestras adicionales cuando ha existido una indicación.

Por su parte, el grupo II estaba integrado por 73 pacientes, tratados desde febrero de 2000 a agosto de 2001, en los cuales de manera aleatoria, se tomaron 12 fragmentos, orientando el sitio de la punción a base, zona media y pico de próstata, extrayendo dos fragmentos de cada punto mencionado en cada lóbulo prostático. En ocasiones especiales, se han tomado más de 12 fragmentos, ante la necesidad de ser más acuciosos en un área determinada.

En todos los casos del segundo grupo se realizaron punciones de la base de cada lóbulo, con una de ellas en el área periférica prostática y, la otra, medial. Asimismo, en la zona media, donde el fragmento medial forma parte del tejido transicional. Por último, en el área del pico con la misma característica. En todos los casos, al momento de efectuarse la toma de la muestra se ha colocado la aguja por fuera de la cápsula, de manera que esta última y el área contigua a ella queden incluidas en el fragmento.

En el grupo completo de enfermos se hizo preparación de los mismos, administrando antibacterianos de manera profiláctica -ciprofloxacina y/o trimetoprim sulfa- desde 24 horas antes del procedimiento, continuando el mismo por las siguientes 72 horas. Igualmente, una hora antes se administró un enema rectal ligero.

Todas las biopsias fueron practicadas sin anestesia, colocando al paciente en decúbito lateral izquierdo, con paso del transductor de 7 mHz, colocación en el monitor de la guía de la aguja y, de esta forma ubicar la zona donde se realiza la punción. Esta se efectuó utilizando el instrumento denominado Byoptic®, con una aguja tipo Trucut calibre 18G, de 25cm de largo, de donde son extraídos los fragmentos, los cuales se colocan en el frasco con solución fijadora. Cada fragmento se ubica individualmente en un frasco, debidamente identificado de acuerdo al área de donde fue tomado.

Al paciente se le advierte la posibilidad de complicaciones tales como fiebre y escalofríos, pérdida de sangre por el recto, uretra y semen, lo cual puede manifestarse por varias semanas. Se trata de un procedimiento ambulatorio.

El resultado se reporta señalando por separado el hallazgo de cada fragmento, de acuerdo a la identificación previa; incluye diagnóstico histopatológico, con determinación del Grado de

Gleason encontrado; la presencia o no de infiltración perinervial, linfática y capsular; así como el porcentaje de tumor presente en cada fragmento reportado.

Se compararon estadísticamente las características basales de los pacientes (edad, Gleason), usando prueba "T" y Rank Sum Test. Se cotejó la probabilidad de presencia de adenocarcinoma (ADC) en base a número de fragmentos de biopsia, edad, grupo, año en que fue practicada, diagnóstico con técnica de regresión logística (univariada), teniendo como evento final el diagnóstico de ADC. Todos los cálculos se realizaron a dos colas, el criterio de significancia fue 0.05. y el software utilizado fue STATA 5.0.

RESULTADOS

Características de la población general

n	227
Edad promedio	66.9 Desviación Standard (DS) =6.3.
Adenocarcinoma (ADC)	64/227. Promedio = 28.1 %.
PIN	3/227
Gleason	n=64 Promedio = 5.2. DS = 1.6
Prostatitis	22/227

Grupo I

Se tomaron menos de seis fragmentos en 31 pacientes, lo que representa el 21%. En 63 enfermos (42.6%), se tomaron seis muestras; y, en 54 pacientes, (36.4%), se tomaron más de seis.

Diagnóstico histopatológico global del grupo:

Diagnóstico	Pacientes	Porcentaje
Hiperplasia nodular	98	66.2
Adenocarcinoma de Próstata	34	22.9
PIN	3	2
Hiperplasia prostática atípica	7	4.8
Prostatitis	6	4.1
TOTAL	148	100

Tabla No. 1

En la Tabla No.1, se expresan los hallazgos con presencia de 22.9% de diagnóstico de cáncer, siendo el más frecuente la hiperplasia prostática, y encontrándose 2% de casos de PIN y 4.8% de hiperplasia atípica.

En el grupo en el que se tomaron menos de seis fragmentos, hubo 19.4% de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma, y 80.6% de hiperplasia benigna. Cuando se tomaron seis, el porcentaje de diagnóstico de adenocarcinoma fue de 23.8%; con 60.3% de casos con hiperplasia prostática; 4.8% de casos con PIN y de hiperplasia atípica cada uno; y 6.3% de prostatitis. En el

grupo en el que se tomaron más de seis (6) fragmentos el diagnóstico de adenocarcinoma sube a 25.9%; con 62.9% de hiperplasia prostática; 5.6% de hiperplasia atípica y prostatitis cada uno; sin ningún caso de PIN.

Diagnóstico	Menos de Seis		Seis		Más de seis	
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
Hiperplasia prostática	25	80.6	38	60.3	34	62.9
Adenocarcinoma	6	19.4	15	23.8	14	25.9
PIN	0	0	3	4.8	0	0
Hiperplasia atípica	0	0	3	4.8	3	5.6
Prostatitis	0	0	4	6.3	3	5.6
TOTALES	31	100	63	100	54	100

Tabla No. 2

La positividad de diagnóstico para adenocarcinoma, aumenta 6.5% en los pacientes en los que se tomaron más de seis muestras, con relación a aquellos en los que fueron menos de seis.

Porcentaje de positividad de acuerdo al número de fragmentos tomados:

Fragmentos	Porcentaje
Menos de seis	19.4
Seis	23.8
Más de seis	25.9

Tabla No. 3

Grupo II

En este grupo se extrajeron menos de seis fragmentos en dos pacientes, lo que representa el 2.6%. En 73 pacientes se obtuvieron 12 muestras, significando el 93.6% del grupo; y, en tres pacientes, se tomaron más de 12 fragmentos con un porcentaje de 3.8.

Diagnóstico histopatológico global del grupo:

Diagnóstico	Pacientes	Porcentaje
Hiperplasia nodular	41	52.5
Adenocarcinoma de Próstata	29	37.1
PIN	0	0
Hiperplasia prostática atípica	4	5.2
Prostatitis	4	5.2
TOTAL	78	100

Tabla No. 4

Tal como puede ser apreciado en la Tabla No.4, de los 78 pacientes estudiados, en 41 de ellos se diagnosticó una hiperplasia prostática, haciéndose el diagnóstico de adenocarcinoma en 29 lo que representa un 37.1% de la muestra analizada.

Los dos enfermos a los que se les tomaron solamente seis fragmentos, resultaron ser positivos para adenocarcinoma. El 34.2% de los pacientes a los que se les tomó la muestra aleatoria con 12 muestras, resultó también con positividad a adenocarcinoma. Mientras, que de los tres enfermos con más de 12 muestras tomadas, dos fueron positivos a adenocarcinoma y, sólo una tenía hiperplasia prostática. La Tabla No.5 expresa con mayor claridad estos resultados de acuerdo al número de fragmentos tomados.

Diagnóstico	Seis		Doce		> Doce	
	Pac.	%	Pac.	%	Pac.	%
Hiperplasia prostática	0	0	40	54.8	1	33.4
Adenocarcinoma	2	100	25	34.2	2	66.6
PIN	0	0	0	0	0	0
Hiperplasia atípica	0	0	4	5.5	0	0
Prostatitis	0	0	4	5.5	0	0
TOTALES	2	100	73	100	3	100

Tabla No. 5

Porcentaje de positividad de acuerdo al número de fragmentos tomados:

Fragmentos	Pacientes	Porcentaje
Seis	2 casos	100
Doce	25 casos	34
> Doce	2 casos	66.6

Tabla No. 6

La mayoría de los pacientes con adenocarcinoma, 20 en total, tuvieron un Gleason de cuatro a seis; en ocho pacientes el Gleason estuvo entre siete y diez; y, solamente un paciente tuvo Gleason de tres, formando parte del grupo al que se le tomaron doce muestras.

El porcentaje de tumor encontrado en los fragmentos guarda relación con los hallazgos del Gleason. En la Tabla No.7, se puede apreciar que ocho enfermos tenían entre 71 y 100% de tumor en la pieza; y todos ellos formaron parte de los casos con Gleason de siete a diez; así como de los enfermos en los diferentes porcentajes encontrados.

Porcentaje de tumor	Pacientes
0 a 15	11
16 a 30	07
31 a 50	00
51 a 70	03
71 a 100	08

Tabla No. 7

Es relevante conocer el número de fragmentos positivos en cada biopsia, lo cual brinda una panorámica importante del tamaño de la lesión; y, este hecho analizado en el contexto del Gleason y del grado infiltración, informa de manera muy útil acerca del diagnóstico y, por ende, del tipo de tratamiento a plantearle al enfermo. La Tabla No.8 nos presenta los hallazgos obtenidos en este grupo.

Número de fragmentos con tumor:

	Uno	Dos a cuatro	Más de cuatro
Seis Muestras	0	1	1
Doce muestras	8	8	10
Más de doce muestras	0	1	0
TOTALES	8	10	11

Tabla No. 8

En estas cifras se aprecia que de los 29 pacientes con cáncer, en ocho se encontró tumor en un solo fragmento; y en otro grupo de ocho, se encontró entre dos y cuatro fragmentos, todos estos en el grupo de 12 muestras aleatorias extraídas.

En un paciente con PIN previo se encontró adenocarcinoma Gleason 5, correspondiente al grupo de 12 muestras y con dos a cuatro mostrando tumor, pero con 90% de ellas mostrando el mismo. En un paciente con hiperplasia atípica previa, integrante del grupo de más de doce fragmentos, se encontró el adenocarcinoma Gleason 4, en más de cuatro fragmentos y con 68% de tumor en la muestra.

Distribución por grupos:

Número de fragmentos	6 ó menos	12 ó más
Edad (promedio)	66.4	66.05

Tabla No. 9

Distribución global por número de fragmentos:

	ADC	PIN	HPB
Menos de 12	37	3	100
Más de 12	27	0	41

Tabla No. 10

Relación de número de fragmentos y posibilidad de ADC:

Variables	Riesgo relativo	Porcentaje
Edad	0.99	0.97
Año de biopsia	1.08	0.02
Número de fragmentos	1.3	0.03

Tabla No. 11

Regresión logística univariante.

No se presentaron efectos secundarios de importancia que requirieran tratamientos especiales. El efecto secundario más frecuente y persistente en el tiempo es la hemospermia.

DISCUSIÓN

El hallazgo de un nódulo sospechoso de tumor en el tacto rectal, o de una zona hipoecoica en el Ecosonograma Transrectal (ET), o el cada día más frecuente, hallazgo de un Antígeno Prostático Específico (PSA) elevado o en el límite alto de la normalidad, obliga a descartar de una manera certera, rápida y con poca morbilidad la presencia de un adenocarcinoma de próstata.

El desarrollo de la biopsia prostática transrectal, guiada con ultrasonido permite tomar fragmentos de la glándula en el sitio deseado, con un mínimo de morbilidad y con porcentajes elevados de efectividad de aproximadamente 20%.

Sin embargo, la próstata es una glándula que puede pesar treinta o más gramos, con una anatomía variable en cada paciente, y la presencia de un tumor pequeño capaz de producir PSA elevado, puede ser difícil de incluirlo en una biopsia, o puede mostrar una lesión sospechosa de tipo PIN y/o de hiperplasia atípica, las cuales son lesiones con alta posibilidad de ser malignas, pero que no llegan a completar los criterios anatomopatológicos que nos permitan tratarlos como cáncer. Por esta razón, se plantea la necesidad de realizar una toma de muestras para biopsia que cubran un universo mayor de la glándula, tratando así de evitar la posibilidad de tener un resultado falso negativo, o el hallazgo de PIN y/o hiperplasia atípica en un paciente que realmente presenta cáncer de la próstata.

Para lograr este objetivo hemos trabajado con el clásico sistema del sextante, que toma tres muestra de cada lóbulo, a los niveles de base, zona media y pico; y cuando se sospecha de una zona en especial, fragmentos adicionales de la misma.

Los 148 enfermos del Grupo I, han puesto en evidencia que en la medida en la que aumenta el número de los fragmentos, lo hace el porcentaje de positividad. El porcentaje global de positividad de este grupo es de 22.9%; y el comportamiento varía de manera notable en la medida que aumenta el número de muestras tomadas, siendo de 19.4% en aquellos casos en los que se tomaron menos de seis muestras; sube a 23.8% cuando en los que se extrajeron seis muestras; y a 25.9%, en los casos con más de seis.

Esta reacción se hace más notoria en el Grupo II, al ser usada la técnica de doce fragmentos, tomando dos de la base, de la zona media y del pico de cada lóbulo, incluyendo en la muestra la zona periférica de toda la glándula y parte de la zona transicional. En los 78 enfermos explorados de esta manera, conseguimos un porcentaje global de positividad de 37.1%, lo cual está muy por encima de los hallazgos habituales ($p=0.03$). Asimismo, la prueba de regresión logística univariante pone en evidencia que en la medida en la que se avanza en el tiempo, aumenta la positividad ($p=0.02$), lo que está seguramente relacionado con la mayor experiencia del operador en el uso del procedimiento, y la práctica de la técnica multifragmentaria descrita.

En este grupo hubo únicamente dos casos en los que sólo se tomaron seis muestras, por tratarse de pacientes con lesiones evidentes de cáncer al tacto rectal, lo cual unido al aspecto de "carne de pescado" de las muestras, nos hizo considerar que no era necesario tomar más fragmentos para lograr la demostración del cáncer.

En tres pacientes se tomaron más de doce fragmentos, por tratarse en uno de ellos de una glándula de gran tamaño, que resultó una hiperplasia prostática; otro caso, de un diagnóstico previo de hiperplasia atípica y se quiso cubrir mayor espectro, resultando positivo para cáncer; y el tercero, un paciente en cuyo ecosonograma, se observó una zona muy sospechosa, de la cual se tomaron dos fragmentos adicionales, resultando en el hallazgo de un cáncer de próstata.

Hemos encontrado una relación entre el porcentaje de tumor existente en los fragmentos y el Gleason. Fueron determinados ocho casos con 71 a 100% de tumor, en los cuales el Gleason era de siete a diez.

Consideramos que es de gran importancia el hecho de colocar cada muestra aislada en un frasco de fijador, para su análisis por separado, que nos permita saber cuantos fragmentos, y de qué zona tienen tumor con su porcentaje específico. De esta manera, cuantificamos con mayor certeza la magnitud del fragmento de cáncer diagnosticado. De los 29 pacientes positivos del Grupo II, ocho de ellos tenían tumor en un solo fragmento; ocho en el grupo de dos a cuatro; y diez en el grupo de más de cuatro.

Sin querer caer en especulación, es posible que muchos de estos pacientes con uno o dos fragmentos con cáncer, pasen inadvertidos en una biopsia por sextantes convencional y, representan un falso negativo. Por otra parte, nos informa de una lesión muy pequeña, que analizada junto con el Gleason, el porcentaje de tumor y la infiltración nos abre una mayor variabilidad de opciones de tratamiento.

La escasa morbilidad del procedimiento, nos permite realizarlo con mucha seguridad, lo que se pone de manifiesto en la ausencia de complicaciones encontradas en la muestra analizada.

CONCLUSIÓN

Consideramos que la técnica de toma de muestra con múltiples fragmentos, con carácter aleatorio en la Biopsia Prostática, representa una ayuda significativa en el Diagnóstico del Cáncer de la Próstata, abriendo posibilidades que superan la descripción de la lesión para aportar, además, el conocimiento del tamaño de la misma y su ubicación específica.

El mayor porcentaje de Biopsias positivas (37.1%), la alta incidencia de cáncer en biopsias de uno o de 2-4 fragmentos ($p=0.02$), así como la ausencia de casos con PIN, le dan credibilidad al procedimiento, y nos estimulan a recomendarlo como técnica de rutina en la realización de Biopsias Prostáticas transrectales

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlos Rodríguez Duarte. Ultrasonido Prostático. Gaceta Medica de Caracas, Año XCVII- Octubre-Diciembre- No. 10-11-12, 325-332, 1989.
2. Carlos Rodríguez Duarte, Ramón García Vázquez. Biopsia Prostática dirigida con Ultrasonido Transrectal. Técnica, Indicaciones y Experiencia Inicial. Medicina en los 90. Vol:3, 2-3, 1990.

3. Kaye, K., Horwitz, CH. Transrectal Ultraosund-guided prostate biopsies using new automatic gun: Analysis of 100 consecutive cases. J of Endourol. 3:155-161. Number 2. 1989.
4. Androle, G., Coplen, D. Use of sonographically guided biopsy in the diagnosis of prostatic cancer in simmptomatic patients. J of Endourol. 3: 163-165. Number 2. 1989
5. Hunter, P., Butler, S., Hodge, Hutchinson, J. Detection of prostatic cancer using transrectal ultrasound and sonographicall guided biopsy in 1410 symptomatic patients. Of Endourol 3:67-175, Number 2. 1989.
6. Carlos Rodríguez Duarte. Antígeno Prostático Específico como marcador tumoral prostático. Análisis de resultados en 206 pacientes. Arch. Esp. de Urol, 44,6 (697-700). 1991.
7. Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G., and Chu, T.M. Purification of a human prostate specific antigen. Invest. Urol., 17:159, 1979
8. Chan, D. W., Bruzek, D,J., Oesterling, J, E., Rock, R, C., and Walsh, P. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer. A monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. Clinical Chemistry, 33:1916. 1987.
9. A. Andea.J., Dey, K. De Guia, David J. Grignon, J. Edson Pontes, David P. Wood, Isaac J. Powell, Wael a Sakr. Detroit. Modelling Prostate Cancer Distribution for Exceedingly Small Tumor Volumes in Radical Prostatectomy Specimens: Implications for Biopsy Approach. J Urol. Vol 165, N° 5, Supplement, 310, June 6 2001.
10. Joseph D Kronz, Carol H Allan, AA Shaikh, Jonathan I Epstein, Baltimore, MD. Predicting cancer following a Diagnosis of High Grade PIN (HGPIN) on needle biopsy. J Urol. Vol 165, No. 5, Supplement, Wednesday, June 6, 310, 2001.
11. McCullogh David L. Methods of Prostatic Biopsy. AUA News. Vol 5-Number 8, November/December 1-7, 2000.
12. Stewart, C.S., Leibovich, B.C., Weaver, A. L. and Lieber M.M. Prostate Cancer Diagnosis Using a Saturation Needle Biopsy Technique After Previous Negative Sextant Biopsies. J Urol, 166:86-92, 2001.