

## Prevalencia de cáncer prostático por toma de biopsia en pacientes con sospecha clínica

E. Cruz-Nuricumbo,\* A. Gutiérrez-Ochoa,\* H. Romero-Arriola,\*  
G. Gaytán-Paz,\* R. Nerubay-Toiber,\* A. Gutiérrez-Godínez\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes.** El cáncer de próstata ocupa a nivel mundial el segundo cáncer más frecuente de la población masculina. El ultrasonido transrectal con toma de biopsia prostática es un método común de evaluación y diagnóstico de cáncer de próstata. **Objetivo.** Identificar la prevalencia de cáncer de próstata, así como los diferentes diagnósticos histopatológicos de nuestra población de pacientes y correlacionar con los niveles de APE y el estado del tacto rectal. **Metodología.** Toma de biopsia transrectal guiada por USG a 266 pacientes y toma de APE. **Resultados.** El porcentaje de padecimientos benignos reportados fue de 78%, mientras que para procesos malignos y premalignos de 16 y 6%, respectivamente. **Conclusiones.** Consideramos que estamos subdiagnosticando a los pacientes con cáncer de próstata, debido a la relativa baja incidencia de nuestros resultados, en comparación con lo reportado internacionalmente. De tal forma, que necesitamos reducir el corte de APE por arriba de 2.5 ng/mL, para así aumentar el diagnóstico de cáncer prostático. El tacto rectal continúa siendo la piedra angular en el diagnóstico clínico de cáncer prostático.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata, antígeno prostático específico, biopsia.

### ABSTRACT

**Background.** The prostate cancer has an important incidence over the world being the second malignant tumor in the male population. Transrectal ultrasonography and prostate biopsy is a common method to get the diagnosis of prostate cancer. **Objective.** Identify the prevalence of prostate cancer and differential diagnosis in our population and correlate to PSA and digital rectal examination. **Methodology.** Ultrasonographic guided transrectal prostate biopsy and PSA determination in 266 patients. **Results.** The incidence of benign outcomes were 78%, for malignant and premalignant lesions was 16 and 6% respectively. **Conclusions.** We consider that we are subdiagnosing the prostate cancer due to the low incidence in our results compare with the international prevalence. We need to reduce the cutoff of PSA up to 2.5 ng/mL in order to achieve higher prostate cancer diagnosis. The digital rectal examination is still the base of diagnosis prostate cancer in clinical stage.

**Key words:** Prostate cancer, specific prostatic antigen, biopsy.

---

\* Médico Residente del Servicio de Urología del Hospital General México. \*\* Médico Jefe del Servicio de Urología HGM.

Solicitud de sobretiros: Dr. Eduardo Cruz Nuricumbo

Servicio de Urología. Hospital General de México, O.D. Dr. Balmis No. 148. Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F.  
Tel.: 5588-01-00 Ext. 1027.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata ocupa a nivel mundial el segundo cáncer más frecuente de la población masculina. En México, en 1999, las neoplasias malignas ocuparon el segundo lugar en la tabla de mortalidad general.

El cáncer de próstata fue la segunda neoplasia más frecuente, en el hombre en edad posproductiva, con 3,766 defunciones y tasa de 71.7 por 100 mil en el grupo de 65 años y más. Durante el trienio 1993-1995 el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) lo ubicó en el cuarto lugar respecto a la localización con 9,088 casos y una media anual de 3,029, correspondiéndole el 4.9% del total de neoplasias registradas, el tipo histológico más frecuente reportado es el adenocarcinoma.

Las entidades con mayor número de casos son el Distrito Federal, Jalisco y Veracruz.<sup>1</sup> De acuerdo con el RHNM, el sector público reportó más de 70% de los casos y el sector privado 22.6%.<sup>1</sup>

Otro aspecto importante es la relación directamente proporcional del desarrollo de esta neoplasia con la edad, así pues, una persona de 50 años tiene un porcentaje de 15 a 30% de desarrollar cáncer de próstata, comparado con aquellas de 80 y 90 años, con una probabilidad de 60 a 70% y hasta un 90%, respectivamente.<sup>2</sup> Por tales motivos, procedimientos como la toma del antígeno prostático específico y el tacto rectal, son las principales herramientas diagnósticas, aunque no todas para indicar la toma de biopsia de próstata guiada por ultrasonido, como elemento indispensable para la detección oportuna del cáncer de próstata; de tal forma, que sin desmerecer al médico radiólogo, el urólogo se ve en la necesidad de llevar a cabo la toma de biopsia, ya que de esta manera se apresura el diagnóstico; este procedimiento, hoy por hoy, se realiza por médicos dedicados a la urología y en casi todas las instituciones del país, el urólogo es el encargado de realizar la toma de biopsia; por lo tanto, el ultrasonido transrectal con toma de biopsia prostática es ahora una herramienta imprescindible para el urólogo en la detección del cáncer de próstata.

## ANTECEDENTES

El ultrasonido (USG) transrectal con toma de biopsia prostática, es un método común de evaluación y diagnóstico de cáncer de próstata. Las utilidades del USG transrectal es valorar la extensión extracapsular del tumor, por ejemplo, evaluando la asimetría, pérdida del ápice en plano sagital, lesiones hipoecoicas en grasa periprostática e irregularidades en el paquete neurovascular.<sup>2</sup> El ultrasonido transrectal detecta cáncer de próstata con una sensibilidad de 85% y especificidad de 69%, además que 70% son lesiones hipoecoicas, 18% tienen ecogenicidad mixta y 12% son isoecogénicas.<sup>2</sup> Se puede diagnosticar falsamente negativos de 15 a 34% de tumores prostáticos; por lo anterior, surgen otras modalidades del USG transrectal con ecorrealzadores para un mejor diagnóstico.<sup>3</sup> Las indicaciones generales para la toma de biopsia de próstata consisten en la determinación del antígeno prostático específico (APE) mayor de 4.0 ng/mL,<sup>4</sup> siendo que hasta 1991 la sola elevación del APE fue indicación de toma de biopsia.<sup>5</sup> En 1992, el porcentaje de detección de cáncer en pacientes con APE de 4 a 10 ng/mL y tacto rectal normal, fue de 5.5%,<sup>6</sup> aunque recientemente algunos datos sugieren que este porcentaje puede elevarse de 20 a 30%.<sup>5,7</sup> Otra de las indicaciones generales para toma de biopsia es el tacto rectal anormal, considerado como presencia de nódulos, consistencia pétreas, poca movilidad de la glándula y presencia de pérdida de delimitación glandular. Richie y cols. reportaron que 18% de pacientes con cáncer de próstata se detectan únicamente por tacto rectal, por lo que no podemos prescindir del APE como método auxiliar en el diagnóstico.<sup>8</sup> Carvalhal y cols. sugieren que el examen dígito-rectal debe ser realizado en hombres con APE mayor de 1.0 ng/mL.<sup>9</sup>

La presencia de neoplasia intraepitelial (NIP) de alto grado y la atipia glandular son otras indicaciones para la toma de biopsia. Hasta hoy, el NIP de bajo grado no es considerada una lesión precancerosa, a diferencia del NIP de alto grado, que ha demostrado un alto valor predictivo para la demostración de cáncer de próstata en biopsias subsecuentes. Los datos sugieren que de 27 a

79% de pacientes con NIP de alto grado desarrollarán adenocarcinoma prostático en algún tiempo.<sup>10-16</sup> Aquellos pacientes que tienen por diagnóstico histopatológico NIP de alto grado o atipia glandular, deberán ser rebiopsiados, aunque el tiempo entre cada biopsia no es claro, se sugiere un intervalo de tres a 12 meses con técnica de biopsia extensiva.<sup>17</sup>

Actualmente, se habla de indicaciones relativas para la toma de biopsia prostática; algunas de ellas son, por ejemplo, el incremento de APE y tacto prostático anormal, después de tratamiento curativo (prostatectomía radical, radioterapia, crioterapia y braquiterapia).<sup>18</sup>

El APE existe en múltiples formas, aunque en su mayoría forma un complejo con la alfa 1-antiquimiotripsina,<sup>19</sup> se sabe que una disminución de su forma libre se relaciona con cáncer de próstata.<sup>20</sup> Últimamente, el corte para el APE libre tomado como sospechoso de malignidad es por debajo de 25%.<sup>21,22</sup>

En 1992, Carter y cols. introdujeron el concepto de velocidad del APE y determinaron que una velocidad mayor de 0.75 ng/mL por año es sugestiva de cáncer de próstata.<sup>23</sup> Sin embargo, en un estudio prospectivo de Smith y Catalona encontraron que el corte de 0.75 mg/mL por año en hombres con APE de 4.0 ng/mL o menos tuvo una sensibilidad de 79% y una especificidad de 66%.<sup>24</sup> Estos datos hacen referencia que la utilidad óptima de la velocidad del APE es en pacientes con APE de 4.0 ng/mL o incluso menor.<sup>25</sup>

La densidad del APE se refiere al resultado de la división entre el APE y el volumen prostático. La densidad del APE fue desarrollada como un esfuerzo en la detección para aquellas próstatas de gran tamaño reconociendo que la presencia de crecimientos prostáticos benignos pueden elevar la cifra del APE.<sup>26</sup> Seaman y cols. determinaron que la densidad del APE en pacientes con niveles de APE entre 4 y 10 ng/mL es menor de 0.15.<sup>27</sup>

La técnica de toma de biopsia ha variado con el paso de los años desde la preparación como la ejecución. No hay estudios que demuestren que el enema evacuante proporcione un factor preventivo de infección; sin embargo, la mayoría de los urólogos acostumbra indicarlo.<sup>28</sup> Contrario a

lo que sucede con la profilaxis antibiótica, en la cual se ha reportado una disminución de complicaciones infecciosas.<sup>29,30</sup> Se menciona que de manera rutinaria se debe de tomar el antibiótico de preferencia, alguna quinolona, tres días antes de la realización del estudio: en pacientes con válvulas cardíacas se debe de administrar antibióticos parenterales siguiendo las guías de la American Heart Association. Con respecto a los enemas, se deberán realizar la noche previa al estudio y durante la mañana antes del procedimiento.<sup>25</sup>

La técnica de sextantes introducida por Hodge en 1989, ha sido el método considerado la prueba estándar de oro.<sup>31</sup> Originalmente esta técnica toma seis biopsias de próstata obtenidas de la base, parte media y ápex de cada lóbulo prostático en la forma sagital. Esta técnica tiene un porcentaje de falsos negativos de 30%.<sup>32</sup>

Incrementar el número de biopsias prostáticas tiene una relación directamente proporcional a la detección de cáncer de próstata;<sup>32-36</sup> así pues se han realizado nuevos estudios los cuales incrementan el número de biopsias de sextantes a un total de 13 o 10 biopsias aumentando cuatro tomas desde las regiones lejanas laterales y tres de la zona media.<sup>35,36</sup> Babaian y cols. investigaron la toma de biopsia con 11 muestras en 362 pacientes demostrando un incremento de 33% en la detección de cáncer de próstata, lo cual fue estadísticamente significativo.<sup>35</sup>

## OBJETIVO

Identificar la prevalencia de cáncer de próstata así como los diferentes diagnósticos histopatológicos de nuestra población de pacientes a través del USG transrectal con toma de biopsia y correlacionar con los niveles de APE y estado del tacto rectal de próstata.

## METODOLOGÍA

Se realizó la toma de biopsia con aguja semiautomática y automática No. 18G llevado a cabo con el USG marca Aloka SSD-900 (*Figura 1*) con impresora Mitsubishi con transductor de 5.0 Mhz, a 266 pacientes en un periodo de un año del mes de mayo del 2004 a mayo del 2005.

### Criterios de inclusión

Hombres con patología prostática en los que se indique la toma de biopsia, por tacto sospechoso, APE mayor de 10 ng/mL, disminución de fracción libre menor de 15% o aumento en su velocidad de 0.75 ng/mL.

### Criterios de exclusión

Hombres con prostatitis aguda; pacientes con antecedentes de prostatectomía radical con APE nadir menor de 0.2 ng/mL; pacientes con toma de biopsia prostática reciente menor de un mes.

Previo al procedimiento se indicó la toma de ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas por vía oral tres días antes al estudio y tres días posterior al mismo, en pacientes con válvulas cardíacas se adiciona un gramo de ampicilina IM y 80 mg de gentamicina IM durante el momento de la realización del estudio. Del mismo modo, se indicó la realización de enemas fosfonados la noche previa al estudio y la mañana del procedimiento. Se realizó bloqueo de tronco nervioso tipo Nash con 5 mL de lidocaína simple al 2% en cada lado para posteriormente tomar cinco fragmentos de biopsia por cada lóbulo (total de 10 muestras) (*Figura 2*). Se enviaron al Servicio de Patología de nuestro hospital para su análisis histopatológico.

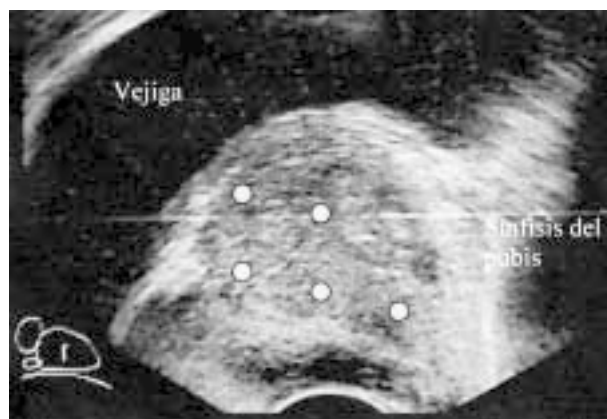
## RESULTADOS

El porcentaje en general de padecimientos benignos reportados fue de 78% mientras que para procesos malignos correspondió al 16%, y lesiones premalignas de 6% (*Figura 3*).

Se obtuvieron 417 diagnósticos histopatológicos, entendiendo que en algunos pacientes puede coexistir más de un diagnóstico. La hiperplasia fibroglandular se presentó en 41%, seguida del adenocarcinoma con 16%, la prostatitis crónica obtuvo 16%, hiperplasia fibromuscular en 15.5%, neoplasia intraepitelial de alto grado en 6%, prostatitis crónica no bacteriana 2%, atrofia prostática focal 2.5%, tejido inflamatorio y epitelio uretral 0.5%, prostatitis aguda 0.2%, estroma muscular prostático 0.2%, tejido infiltrante no especificado en 0.2%, hiperplasia de células basales 0.2% y metaplasia epidermoide de uretra en 0.2% (*Figura 4*).

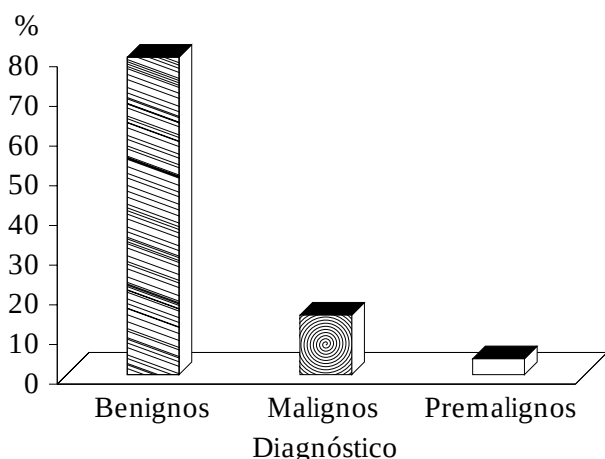


**Figura 1.** Ultrasonido Aloka SSD-900.

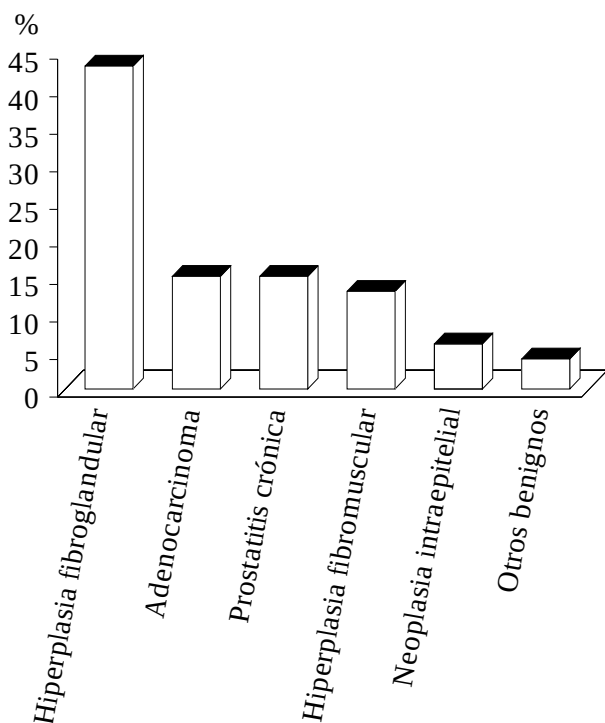


**Figura 2.** Próstata en plano sagital. Lóbulo derecho. Se muestran los sitios de biopsia en círculo.

Todos los diagnósticos de enfermedad maligna correspondieron a adenocarcinoma, se clasificaron de acuerdo con el grado histopatológico de Gleason del 1 al 5, con suma del 2 al 10. Se presentó adenocarcinoma bien diferenciado (Gleason 2 a 4) en 10.5%, moderadamente dife-



**Figura 3.** Diagnósticos histopatológicos por grupo.



**Figura 4.** Diagnósticos histopatológicos específicos.

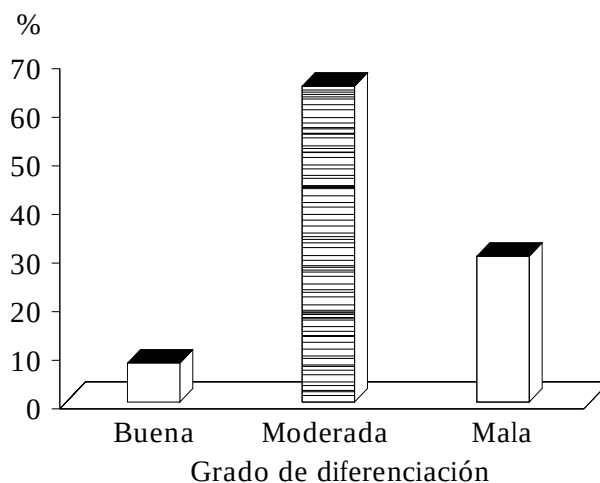
renciado (Gleason 5 a 7) en 64% y mal diferenciado (Gleason 8 a 10) en 25.5% de los casos (Figura 5).

Con respecto al promedio de edad de población y promedio de APE en general fue de 66 años y 26 ng/mL, respectivamente. Los pacientes con patología benigna tuvieron un promedio de edad de 66 años muy similar al obtenido en

pacientes con cáncer, el cual fue de 68 años; a diferencia de lo que ocurrió con el APE siendo el promedio de pacientes con patología benigna de 10.6 ng/mL, para procesos premalignos de 12.2 ng/mL y para pacientes con cáncer de 47.8 ng/mL. Sesenta por ciento de pacientes con patología benigna tuvo un tacto rectal no sospechoso, es decir, una consistencia adenomatosa, sin presencia de nódulos, próstata móvil, surcos presentes y bordes bien delimitados; para pacientes con adenocarcinoma 75% correspondió con un tacto rectal sospechoso y sólo 25% presentó un tacto normal; sin embargo, en pacientes con NIP de alto grado el tacto rectal sospechoso se presentó en 60% de los pacientes.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio la incidencia de enfermedad maligna y premaligna es de 22%, lo que resulta en un aproximado a lo que se reporta en la literatura mundial, siendo ésta de 30%; sin embargo, se sabe que la incidencia general de cáncer de próstata en nuestro país es de aproximadamente  $71.7 \times 100,000$  habitantes,<sup>1</sup> en nuestro estudio se diagnosticó a 67 pacientes con adenocarcinoma de 266 pacientes sospechosos de cáncer de próstata con una tasa aproximada de  $25.18 \times 100,000$  habitantes; la tasa de incidencia en nuestro estudio está por debajo de lo esperado a



**Figura 5.** Adenocarcinoma y grado de diferenciación.

nivel nacional; sin embargo, a pesar de lo anterior es alentador el hecho de diagnosticar cáncer de próstata en su mayoría moderadamente diferenciados, enfatizando en que la mayoría de estos pacientes pueden ser candidatos a cirugía radical de próstata considerada como el "gold estándar" en el tratamiento curativo del cáncer de próstata.

Por otro lado, cabe señalar que el corte de APE indicativo de biopsia prostática para nuestro estudio fue de 10 ng/mL, lo cual resulta en un nivel de APE muy elevado siendo que se ha demostrado que hombres con APE mayor de 2.4 ng/mL tienen aproximadamente 25% de tener cáncer de próstata.<sup>37</sup> Contrario a la anterior aseveración, en nuestro estudio encontramos que el promedio de APE para pacientes con diagnóstico histopatológico benigno fue de 10.65 ng/mL, muy elevado con respecto a lo reportado en la literatura, por lo cual se podría hablar de que estos pacientes pudieran estar subdiagnosticados. Debido a que una proporción importante de hombres pueden cursar con cáncer de próstata presentando antígenos tan bajos como de 2.5 a 4.0 ng/mL actualmente algunos autores consideran necesaria la toma de biopsia con estos niveles de APE o superiores.<sup>38</sup> Catalona y cols. detectaron cáncer en 73 de 332 pacientes (22%) con APE de 2.6 a 4.0 ng/mL.<sup>39</sup> Smith y cols. obtuvieron valores semejantes al detectar un porcentaje de 27% en pacientes con antígenos de 2.6 a 4.0 ng/mL.<sup>40</sup>

La toma de biopsia prostática no es inocua; lógicamente, tuvimos complicaciones esperadas tales como sangrado transrectal, hematuria, sintomatología urinaria irritativa baja y lamentablemente un paciente presentó coagulación intravascular diseminada y posteriormente su muerte, esto correspondió a 0.48% de complicaciones mayores, menor de lo reportado por Rodríguez y Terris, los cuales tuvieron 1.3% de complicaciones mayores de 77 pacientes analizados.<sup>29</sup>

Consideramos que se ha logrado un avance importante en la detección de cáncer de próstata en nuestro servicio, ya que a partir del mes de mayo del 2004 se diagnosticaron enfermedades malignas más tempranamente que en años anteriores, y esto logrado gracias a la ejecución de la toma de biopsia guiada por ultrasonido llevada a cabo por del Servicio de Urología de nuestro

Hospital. Indudablemente existen diagnósticos histopatológicos considerados como falla de toma de biopsia; sin embargo, éstos son mínimos y son esperados en nuestra curva de aprendizaje. Es también necesario realizar nuevos estudios con un corte de APE más bajo, es decir, a partir de 2.4 ng/mL y aumentar el número de muestras en la toma de biopsia, ya que en nuestro estudio se realizaron tomas de tejido en diez ocasiones y nuestra tasa de prevalencia es baja.

### CONCLUSIONES

1. La incidencia de cáncer de próstata en nuestro medio hospitalario es de 16%, que junto con las lesiones premalignas hacen 22%, un valor levemente bajo con respecto a los valores de detección a nivel mundial.
2. El 100% de pacientes con enfermedad maligna presentan diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata.
3. La tasa de presentación es baja, tan sólo del 25.18 por 100,000 habitantes, en contraste con la tasa nacional.
4. Setenta y cuatro por ciento de los pacientes cuentan con una escala de Gleason bien o moderadamente diferenciada, por lo que habría que señalar cuáles de estos pacientes cuentan con criterios para cirugía radical de próstata o, en caso contrario, la posibilidad de un mejor pronóstico de sobrevivencia.
5. El promedio de APE en pacientes con cáncer de próstata es demasiado elevado siendo de 47.89 ng/mL, del mismo modo el promedio de pacientes con patología benigna de 10.65 ng/mL.
6. El tacto rectal continúa demostrando su utilidad como herramienta diagnóstica para la sospecha clínica del cáncer de próstata, con un porcentaje de 75% en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma, por lo que su uso continuo deberá seguir siendo parte fundamental en la exploración física integral.
7. Se deberán realizar nuevos estudios con un corte de APE de 2.4 ng/mL en adelante para aumentar la detección de cáncer, dada la alta incidencia de esta patología aunado al aporte de la literatura extranjera sugerimos la realiza-

ción sistemática en la toma de biopsia prostática en todo paciente que sobrepase el valor anteriormente mencionado.

## REFERENCIAS

1. Programa de acción contra el cáncer de próstata, SSA. 1ª edición, 2001.
2. Martha KT. Ultrasonography and biopsy of prostate. In: Campbell's Urology, 8th ed. Edited: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. 2002.
3. Torres S. Estudio comparativo de la eficacia en la analgesia durante la toma de biopsia transrectal de próstata guiadas por ultrasonido: bloqueo de tronco nervioso vs. bloqueo de pedículo neurovascular. *Rev Mex Urol* 2003; 63(5): 191; 1-237.
4. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr., Beard JH, Pond HS, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography. Digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol* 1990; 143: 1146.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156.
6. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology 6th ed. Edited: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992.
7. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860.
8. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42: 365.
9. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999; 161: 835.
10. Aboseif S, Shinohara K, Weider N, Narayan P, Carroll PR. The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1995; 76: 355.
11. Raviv G, Janseen T, Zlotta AR, Descamps F, Verhest A, Schulman CC. Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 1050.
12. Langer JE, Rovner ES, Coleman BG, Yin D, Arger PH, Malkowicz SB, et al. Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J Urol* 1996; 155: 228.
13. Wills ML, Hamper UM, Partin AW, Epstein JI. Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology*; 49: 367.
14. O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri R W. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 2000; 55: 553.
15. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995; 154: 1295.
16. Berner A, Danielsen HE, Pettersen EO, Fossa SD, Reith A, Nesland JM. DNA distribution in the prostate. Normal gland, benign and premalignant lesions, and subsequent adenocarcinomas. *Anal Quant Cytol Histol* 1993; 15: 247.
17. Iczkowski KA, Bostwick DG. Prostate biopsy interpretation. Current concepts, 1999. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 435.
18. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821.
19. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618.
20. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214.
21. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, 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.
22. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology* 1996; 47: 518.
23. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant L J, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215.
24. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change of serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152: 1163.
25. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indication and technique. *J Urol* 2003; 169: 12.
26. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 154: 407.
27. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 653.
28. Carey JM, Korman HJ. Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications? *J Urol* 2001; 166: 82.
29. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 2115.

30. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998; 52: 552.
31. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71.
32. Levine MA, Iltman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 471.
33. 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.
34. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166: 86.
35. Babaian RJ, Toi A, Kamo K, Troncso 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.
36. Presti JC Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163.
37. Prostate Cancer Early Detection; Nacional Comprehensive Cancer Network; 2004.
38. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 791.
39. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452.
40. Smith DS, Carvalhal GF, Mager DE, Bullock AD, Catalona WJ. Use of lower prostate specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men. *J Urol* 1998; 160: 134.