



Diagnóstico de cáncer de próstata con biopsia guiada por ultrasonido transrectal con 12 fragmentos. Estudio comparativo entre dos regiones topográficas de la zona periférica

Carral-Valdéz Roberto Alfredo,¹ Hernández-González Mercedes,² Carrasco-Gutiérrez Rosendo,³ Manzanilla-García Hugo Arturo⁴



■ RESUMEN

El cáncer de próstata es la principal neoplasia maligna en el hombre después de los 65 años en nuestro país y la segunda causa entre los 45 a 64 años. Desde 1989 se ha buscado el esquema de biopsia ideal que incremente la detección de cáncer y reduzca los resultados falsos negativos.

Métodos: Se realizó estudio trasversal analítico, en el periodo del 03 de abril de 2008 al 03 octubre de 2008. Fueron sometidos a biopsia transrectal de próstata 145 pacientes. Se incluyeron a pacientes con examen digital rectal sospechoso, APE mayor de 4 ng/mL, o APE menor de 4 ng/mL pero con tacto sospechoso, estas biopsias fueron realizadas por un solo médico. Se realizó el análisis de los resultados por rango de APE estratificándolos de la siguiente manera: menor de 4 ng/mL, de 4.1 a 10 ng/mL, de 10.1 a 20 ng/mL, 20.1 a 50 ng/mL y mayor de 50 ng/mL. Así también, se estratificó por volumen

■ ABSTRACT

Prostate cancer is the principal malignant neoplasia in men over 65 years of age in Mexico and is in second place in men between forty-five and sixty-four years of age. Since 1989 the ideal biopsy regimen to increase cancer detection and reduce false negative results has been sought.

Methods: An analytical cross-sectional study was carried out within the time frame of April 3, 2008 to October 3, 2008. One hundred forty-five patients underwent transrectal biopsy of the prostate. Patients with suspicious digital rectal examination, prostate specific antigen above 4 ng/mL, and prostate specific antigen below 4 ng/mL but with suspicious digital rectal examination were included in the study. All biopsies were carried out by a single physician. Results were analyzed by stratifying prostate specific antigen range in the following manner: under 4 ng/mL, from 4.1 to 10 ng/mL, from 10.1 to 20 ng/mL, from 20.1 to 50 ng/mL, and above 50 ng/mL. Likewise, prostatic volume

Hospital General de México, Servicio de Urología. México, D.F.

1 Residente de 5º año.

2 Médico de Base del Servicio de Patología.

3 Maestro en ciencias.

4 Jefe del servicio de Urología.

Correspondencia: Dr. Carral Valdez Roberto Alfredo. Dr. Jiménez N° 268 Interior 203, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc. México, D.F. 06720. Teléfono: 044 55 32 22 75 93. Correo electrónico: alf791013@hotmail.com

prostático menores de 50 cc y mayores de 50 cc. Se realizaron pruebas de estadística básica con pruebas de medias de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se realizaron 145 biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido transrectal, se diagnosticaron 46 casos de cáncer de próstata, seis neoplasias intra-epiteliales de alto grado y 93 pacientes con padecimientos benignos. La detección global de cáncer fue de 31%.

El porcentaje diagnóstico global de cáncer en el grupo de sextantes laterales exclusivamente fue de 17.3% y en el grupo de sextantes estándar fue de 13%. Fue positivo a cáncer 71.7% con ambos sets.

Conclusiones: En nuestro estudio se demostró que las biopsias laterales incrementaban la detección de cáncer en 17% globalmente, pero también hubo incremento exclusivo con las biopsias estándar o tradicionales de 13%, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significantes.

Por lo que podemos concluir en este estudio que las biopsias laterales y las biopsias estándar de la próstata, son imprescindibles en el diagnóstico de cáncer en pacientes con APE de 4.1 a 10 ng/mL.

Palabras clave: Cáncer de próstata, biopsia de próstata, diagnóstico, México.

was stratified as <50 cc and > 50 cc. Basic statistical tests were carried out using measures of central tendency and dispersion.

Results: One hundred forty-five ultrasound-guided transrectal prostate biopsies were carried out resulting in forty-six prostate cancer diagnoses, six high grade intraepithelial neoplasia diagnoses, and ninety-three benign disease diagnoses. There was 31% overall cancer detection.

Overall cancer diagnosis percentage in the lateral sextant biopsy group, exclusively, was 17.3% and it was 13% in the standard sextant biopsy group. A total of 71.7% of patients in the two sets were cancer positive.

Conclusions: The present study showed an overall 17% increase in cancer detection with lateral biopsy. There was also a 13% exclusive increase with standard or traditional biopsy but these results were not statistically significant.

It was concluded in the present study that both lateral and standard prostate biopsy are indispensable for cancer diagnosis in patients with prostate specific antigen from 4.1 to 10 ng/mL.

Keywords: Prostate cancer, prostate biopsy, diagnosis, Mexico.

■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la principal neoplasia maligna en el hombre después de los 65 años en nuestro país y la segunda causa entre los 45 a 64 años. La falta de sensibilidad del APE ha permitido mejorar los esquemas de biopsia de próstata para incrementar la detección de cáncer. Se sabe que la región periférica es la zona anatómica en la que con más frecuencia se localiza el cáncer, aproximadamente 75% a 85% de todo el cáncer detectado. Desde 1989 se ha buscado el esquema de biopsia ideal que incremente la detección de cáncer y reduzca los resultados falsos negativos. La primera técnica sistematizada de la próstata guiada por ultrasonido transrectal (USTR), la realizó la Dra. Hodge y demostró que con este tipo de técnica incrementaba el diagnóstico de cáncer en 9% comparado con biopsias de lesiones sospechosas en el USTR. Este esquema evaluó un total de seis fragmentos; tres tomados en cada lóbulo prostático en la base, zona media y ápex, con un centímetro de

separación entre cada uno, equidistantes entre la línea media de la próstata y el borde lateral de la próstata. Sin embargo, este tipo de técnica demostró un alto porcentaje de falsos negativos hasta de 50%. Por lo que se empezaron a desarrollar esquemas ampliados tomando la zona periférica lateral y en algunos casos cuernos anteriores de la zona periférica y de la zona transicional. Los esquemas ampliados de biopsias, especialmente de la zona periférica lateral han mejorado la detección de cáncer globalmente.

■ MÉTODOS

El diseño del estudio fue trasversal analítico. Este estudio se realizó en el periodo del tres de abril de 2008, al tres de octubre de 2008. Fueron sometidos a biopsia transrectal de próstata 145 pacientes que asistieron a la consulta externa de Urología en el Hospital General de México con criterios de inclusión como, examen digital rectal sospechoso, APE mayor de 4 ng/mL, o APE menor

de 4 ng/mL pero con tacto sospechoso, estas biopsias fueron realizadas por un solo médico. Ninguno de estos pacientes tenía biopsia previa, diagnóstico previo de cáncer de otra institución, o lesiones premalignas (como neoplasia intraepitelial de alto grado o atipia celular).

La preparación de los pacientes se llevó a cabo de la siguiente manera: Ciprofloxacino 500 mg V.O. cada 12 horas, tres días antes de la biopsia y posterior a la biopsia se continuó con antibiótico siete días más y enema evacuante a las 22:00 y 6:00 horas previos a la biopsia.

El procedimiento de la biopsia fue de la siguiente manera: el paciente era referido de la consulta externa de Urología, con hoja de envío donde se especificaba las anomalías en el examen digital rectal y antígeno prostático específico. El paciente se colocó en decúbito dorsal y se realizó tacto rectal previo a la biopsia donde se describían anomalías (aumentado de consistencia, nódulos o ambos) para corroborar lo que se refería en la hoja de envío; posteriormente se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo, con las rodillas flexionadas hacia su pecho.

Se realizó ultrasonografía transrectal de próstata con un transductor de 5 mHz con un equipo marca Aloka modelo 3731, tomando las dimensiones de la próstata en su plano coronal y luego en su plano sagital; se calculó el volumen prostático usando la fórmula de próstata elipsoide: diámetro anterior-posterior por supero-inferior por transversal por 0.52; se infiltró el plexo periprostático (entre la base de la próstata y la vesícula seminal en el plano sagital) con xilocaína al 2%, 5 mL para cada lóbulo. Se realizó toma de fragmentos en dos planos con pistola magnum marca BARD: parasagital (entre la línea media de la próstata y el borde lateral de la próstata - Hodge - sextantes estándar) y en plano sagital (entre la línea anteriormente formada (Hodge) y el borde lateral de la próstata (sextantes laterales); se etiquetaron los envases de plástico del uno al 12, se tomaron los primeros seis fragmentos del lóbulo derecho, tres sextantes estándar (base [1], zona media [2] y ápex [3]) y tres sextantes laterales (base [4], zona media [5] y ápex [6]); el mismo procedimiento se realizó en el lóbulo izquierdo, tres sextantes estándar (base [7], zona media [8] y ápex [9]) y tres sextantes laterales (base [10], zona media [11] y ápex [12]) (**Imagen 1**). No se tomó ninguna biopsia de lesiones sospechosas; se realizó revisión de sangrado transrectal, por medio de examen dígito rectal y por último se envió la muestra al departamento de patología para su análisis en forma separada.

Se realizó el análisis de los resultados por rango de APE estratificándolos de la siguiente manera: menor de 4 ng/mL, de 4.1 a 10 ng/mL, de 10.1 a 20 ng/mL, 20.1 a 50 ng/mL y mayor de 50 ng/mL.

Así también, se estratificó por volumen prostático menores de 50 cc y mayores de 50 cc.

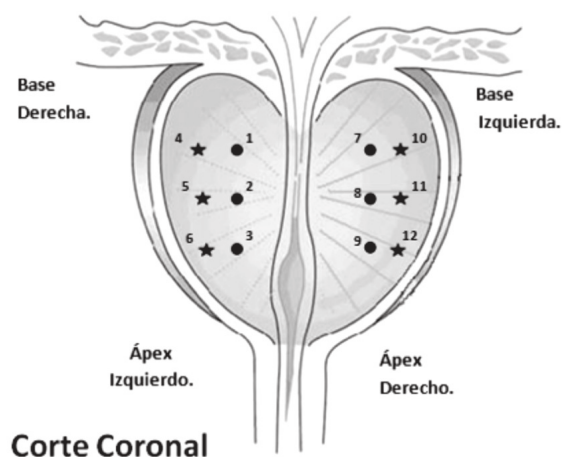


Imagen 1. Toma de las muestras para biopsia

■ RESULTADOS

Se realizaron 145 biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido transrectal, se diagnosticaron 46 casos de cáncer de próstata, seis neoplasias intraepiteliales de alto grado y 93 pacientes con padecimientos benignos. La detección global de cáncer fue de 31% (**Tabla 1 y 2**).

Estadístico de variables: Medidas de tendencia central y de dispersión en pacientes con cáncer de próstata.

Análisis de los pacientes con cáncer: De los 46 casos diagnosticados con cáncer, se analizaron las muestras por separado de ambos esquemas, encontrando que, en el grupo de pacientes con biopsias estándar exclusivamente se diagnosticó 6/46 casos de cáncer, mientras que en el grupo de sextantes laterales se diagnosticaron exclusivamente 8/46 casos de cáncer y fueron positivos en ambos sets 32/46 pacientes.

El porcentaje diagnóstico global de cáncer en el grupo de sextantes laterales exclusivamente fue de 17.3%, en tanto que, en el grupo de sextantes estándar fue de 13%, por lo que 71.7% fueron positivos a cáncer en ambos sets.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, de ambas técnicas, se presenta en la **Tabla 3**. No hubo diferencia significativa en la detección de cáncer entre ambas técnicas.

Análisis de los pacientes con cáncer dependiendo del volumen prostático: La detección de cáncer en próstatas

Tabla 1. Pacientes sin cáncer.

	Edad	Volumen prostático	APE
Media	65.67	56.33	10.904
Mediana	65	51.03	9.29
Moda	63.75	39.63	---
Rango	37	159.88	56.55
Mínima	48	10.45	.73
Máximo	85	170.33	57.28

Tabla 2. Pacientes con cáncer.

	Edad	Volumen prostático	APE
Media	72.48	47.895	46.182
Mediana	73	34.985	19.665
Moda	71 ^a	11.1 ^a	150 ^a
Rango			
Mínima	51	11.1	.3
Máximo	89	220	318.7

menores de 50 cc exclusivamente con sextantes estándar fue de 6.45%, con sextantes laterales de 16.13% y fueron positivos en ambos sets 77.42%; en próstatas mayores de 50 cc se incrementó la detección de cáncer en 26.67% exclusivamente con sextantes estándar, con sextantes laterales de 20% y fueron positivos en ambos sets 53.33% (Tabla 4).

Análisis de los pacientes con cáncer dependiendo del antígeno prostático específico: El incremento en la detección de cáncer estratificándolo por APE con las diferentes técnicas de biopsia fue: en el subgrupo de menor de 4 ng/mL 100% se diagnosticó exclusivamente con sextantes laterales; de 4.1 a 10 ng/mL fue de 26.67% con sextantes laterales, 26.67% con sextantes estándar y en ambos sets de 46.67%; de 10.1 a 20 ng/mL fue de 16.67% con sextantes laterales, 16.67% con sextantes estándar y con ambos sets de 66.67%; de 20.1 a 50 ng/mL fue de

Tabla 3. Diferencia entre técnica de sextantes estándar y sextantes laterales, en cuanto a sensibilidad y especificidad.

	Sextantes estándar	Sextantes laterales
Sensibilidad	82.6	84.2
Especificidad	94.3	92.5
Valor predictivo positivo	86.4	80.0
Valor predictivo negativo	92.5	94.3

8.33% con sextantes laterales, 8.33% con sextantes estándar y 83.33% con ambos sets; en el grupo de más 50 ng/mL ningún cáncer se diagnosticó con sextantes laterales o sextantes estándar aisladamente, 100% se diagnosticó con ambos sets (Tabla 5, Imagen 2).

DISCUSIÓN

La historia de las biopsias sistematizadas de próstata es reciente, esta historia comienza hace dos décadas, con Hodge y colaboradores, que en 1989 realizaron la primera biopsia sistematizada transrectal de próstata guiada por USTR.

Hodge demostró que la técnica sistematizada incrementaba el diagnóstico de cáncer en 9% comparada con las biopsias de lesiones sospechosas en el ultrasonido transrectal.¹ Pero se observó en diferentes estudios que la técnica de sextantes estándar tenía un alto porcentaje de falsos negativos en un rango variable pero hasta de 50%² por lo que ésta era insuficiente para realizar un adecuado muestreo de la próstata. Por lo que se empezó a investigar la manera de aumentar el muestreo de la próstata para incrementar la detección de cáncer.

El cuestionamiento principal en un protocolo de biopsia es definir cuál es el esquema de fragmentos óptimo para incrementar la detección de cáncer sin aumentar las co-morbilidades del procedimiento y sin llevamos a un muestreo excesivo e innecesario de la próstata, esto para evitar al máximo los resultados falsos negativos.

La mayoría de los artículos incorporaron biopsias laterales de la zona periférica para incrementar el diagnóstico de cáncer,³⁻⁷ algunos en cuernos anteriores⁸⁻¹² y otros agregaban sitios como la línea media de la próstata.^{3,8} Algunos autores han optado por tomar biopsias de la zona transicional y de la zona periférica en la biopsia inicial.^{8,12-14}

Tabla 4. Distribución del cáncer dependiendo del volumen prostático con las diferentes técnicas.

Volumen prostático	No. de pacientes con diagnóstico de cáncer exclusivamente con sextantes estándar	Porcentaje de detección de cáncer con sextantes estándar	No de pacientes con diagnóstico de cáncer exclusivamente con sextantes laterales	Porcentaje de detección de cáncer con sextantes laterales	No de pacientes con diagnóstico de cáncer en ambos sets	Total de pacientes con cáncer
<50 cc	2	6.45%	5	16.13%	24 (77.42%)	31 (100%)
>50 cc	4	26.67%	3	20%	8 (53.33%)	15 (100%)

Sin duda, las biopsias laterales de la zona periférica de la próstata han incrementado la detección de cáncer de próstata y esto se ha demostrado con estudios de revisión.¹⁵⁻²⁷ Además, que se ha planteado que el esquema ideal de biopsia tendría que ser de 12 fragmentos.²⁸⁻³³

En nuestro estudio, investigamos la diferencia diagnóstica entre la muestra tradicional (sextantes estándar) y la muestra propuesta (sextantes laterales), para determinar cuál de las dos muestras realizaba una mayor detección de cáncer de próstata. La detección de cáncer exclusivamente con biopsias laterales fue de 17.3%. Nuestra detección de cáncer únicamente con biopsias laterales (se tomaron tres fragmentos de cada lóbulo), es similar a lo señalado en otros estudios: 9.5%⁷ (dos fragmentos), 16%⁹ (dos fragmentos), 21%¹⁰ (tres fragmentos), 17%¹¹ (dos o tres fragmentos), 14%²¹ (un fragmento), 21.4%³³ (tres fragmentos) y 23.75% (tres fragmentos).³¹ Pero también existen artículos, en que

el incremento en la detección de cáncer con biopsias exclusivamente laterales fue mínimo, de 6%¹⁴ (dos fragmentos), 0%²² (dos fragmentos) y en 7.7%²⁵ (tres fragmentos), o incrementos tan altos como en el artículo de Slongo, que informó un incremento en la detección de 50% (tres fragmentos de cada lóbulo). Cabe aclarar que este artículo era con pacientes con APE menor de 10 ng/mL, en pacientes con estadio clínico T1c y en próstatas menores de 50 cc;¹⁵ el de Philip, con 28.2% (tres fragmentos), pero los criterios de selección fue de APE de 2.6 a 10 ng/mL; el de Canto, quien señaló un incremento en la detección de 26.6% con biopsias laterales (tres fragmentos) en pacientes con estadio clínico T1c y APE de 4 a 10 ng/mL; y el de Al-Ghazo quien publicó un incremento de 28.6% (dos fragmentos) con APE mayores de 4 ng/mL, con examen digito rectal anormal o ambos.^{23,26,34-37} Pero también debemos recordar, que la técnica de sextantes estándar realiza detección de cáncer únicamente

Tabla 5. Detección de cáncer dependiendo del antígeno prostático con las diferentes técnicas.

Antígeno prostático Específico ng/mL	Total de pacientes que se realizaron biopsia	Exclusivamente con Sextantes estándar	Exclusivamente con Sextantes laterales	Positivos en ambos sets	Total de pacientes con cáncer
Menor de 4	5	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)
4.1 a 10	69	4 (26.67%)	4 (26.67%)	7 (46.67%)	15 (100%)
10.1 a 20	40	1 (16.67%)	1 (16.67%)	4 (66.67%)	6(100%)
20.1 a 50	19	1 (8.33%)	1 (8.33%)	10 (83.33%)	12 (100%)
> 50	12	0 (0%)	0 (0%)	11 (100%)	11 (100%)
Total	145	6 (13.04%)	8 (17.39%)	32 (69.56%)	46 (100%)

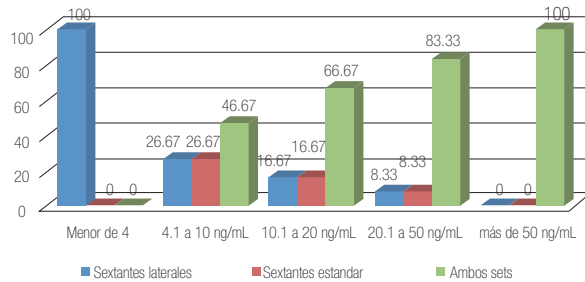


Imagen 2. Detección de cáncer por subgrupos de APE con diferentes técnicas.

con esta técnica, como en nuestro estudio la técnica de sextantes estándar incremento el diagnóstico en 13%. Como en los siguientes artículos que señalaron un incremento de 11.8%,¹¹ de 15%,¹⁴ de 23.1%,²⁵ de 15%,³¹ y de 21.65%;³⁷ todos estos autores mostraron resultados similares a los nuestros en cuanto a la detección exclusivamente con sextantes estándar. En los artículos de Eskew y Slongo se informaron resultados por debajo de los nuestros: 6%³ y 9.1%,¹⁵ respectivamente. Solamente en los artículos de Babaian¹² y de Yamamoto,²¹ el incremento en la detección de cáncer fue mucho mayor comparado con otras series, fue de 46% en ambos artículos.

En cuanto al volumen prostático, en nuestro estudio el incremento en la detección de cáncer en próstatas menores de 50 cc con sextantes estándar de 6.45% y con sextantes laterales de 16.13%; en próstatas mayores de 50 cc se incrementó la detección de cáncer en 26.67% con sextantes estándar y con sextantes laterales de 20%.

Comparado con otras series en próstatas menores de 50 cc la detección de cáncer exclusivamente con sextantes laterales fue de 14.9%¹¹ y 23.9%³¹ y la detección de cáncer exclusivamente con sextantes estándar fue de 13%.³¹

En los artículos anteriormente mencionados, la detección de cáncer en próstatas mayores de 50 cc exclusivamente con sextantes estándar fue de 20%³¹ y la detección de cáncer exclusivamente con sextantes laterales fue de 29.4%¹¹ y 30%.³¹

En nuestro estudio en el rubro de APE de 4.1 – 10 ng/mL, el diagnóstico de cáncer exclusivamente con sextantes laterales fue de 26.7% y de 26.7% con sextantes estándar y con ambos sets de 46.6%.

Comparando nuestro resultados con diferentes estudios, la técnica de sextantes laterales incremento la detección de cáncer en el rubro de APE de 4.1 a 10 ng/mL en 13.3% (dos o tres fragmentos),¹¹ en 26.6% (tres fragmentos),²³ en 8.3% (tres fragmentos),²⁵ en 71.4% (dos fragmentos)²⁶ y en 20.5% (tres fragmentos).³¹

En cuanto al incremento en la detección de cáncer con la técnica de sextantes estándar en este mismo nivel de APE fue de 15.6%,¹¹ 58.3%,²⁵ 15.9%³¹ en las diferentes series revisadas. Por lo que nuestros resultados en el rango de 4.1 a 10 ng/mL, con ambas técnicas se encuentran dentro del ámbito de detección.

El mayor incremento en la detección de cáncer con biopsias laterales en las series revisadas, fue en pacientes con niveles de APE menor de 10 ng/mL.^{15,18,23,26} Al igual que en nuestra investigación, el mayor incremento se realizó en pacientes con APE de 4.1 a 10 ng/mL (26.7%).

■ CONCLUSIÓN

En nuestro estudio se demostró que las biopsias laterales incrementan la detección de cáncer en 17% globalmente, pero también hubo un incremento exclusivo con las biopsias estándar o tradicionales de 13%, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significantes; por lo que concluimos, que las biopsias laterales y las biopsias estándar de la próstata, son imprescindibles para el diagnóstico de cáncer en pacientes con APE de 4.1 a 10 ng/mL. Estos casos se deberán someter a un esquema de biopsia de 12 fragmentos que contemplen sextantes estándar y sextantes laterales.

En pacientes con APE mayores de 50 ng/mL, no es necesario realizar biopsias con esquema de 12 fragmentos (sextantes estándar, más sextantes laterales), ya que en ellos, con el esquema estándar o el de laterales, es suficiente para realizar un adecuado muestreo de la próstata. A medida que el antígeno prostático específico es más elevado, resulta menor la probabilidad de ser positiva exclusivamente a una sola técnica, por lo que no tendría que realizarse un procedimiento ampliado en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hodge K, Mc Neal J. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-75.
2. Ellis W, Brawer M. Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? *J Urol* 1995;153:1496-1498.
3. Eskew L, Bare R. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J. Urol* 1997;157:199-203.
4. Levine M, Ittman M. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-476.
5. Rabbani F, Stroumbakis N. Incidence and clinical significance of false – negative sextant prostate biopsies. *J Urol* 1998;159:1247-1250.

6. Eskew L, Woodruff R. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. *J Urol* 1998;160:794-796.
7. Chang J, Shinohara K. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998;160:2111-2114.
8. Babaian R, Toi A. A comparative analysis of sextant and an extended 11 - core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000;163:152-157.
9. Presti J, Chang J. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000;163:163-167.
10. Naughton C, Miller D. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol* 2000;164:388-392.
11. Ravery V, Goldblatt L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000;164:393-396.
12. Babaian R, Johnston D. The incidence of prostate cancer in a screening population with serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/mL: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165:757-760.
13. Gore J, Shariat S. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:1554-1559.
14. Durkan G, Sheikh N. Improving prostate cancer detection with an extended - core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJUI* 2002;89:33-39.
15. Slongo L, Sugisawa M. Efficiency of 6 - and 12 - punctures biopsies to detect prostate cancer in patients with PSA \leq 10 ng/mL and normal digital rectal examination. *Braz J Urol* 2003;29:24-29.
16. Fink K., Hutarew G., One 10 - core prostate biopsy is superior to two sets of sextant prostate biopsy. *BJUI* 2003;92:385-388.
17. O'Connell M, Smith C. Transrectal ultrasound - guided biopsy of the prostate gland: value of 12 versus 6 cores. *Abdom Imaging* 2004;29:132-136.
18. Philip J, Ragavan N. Effect of peripheral biopsies in maximizing early prostate cancer detection in 8-, 10-, or 12- core biopsy regimens. *BJUI* 2004;93:1218-1220.
19. Singh H, Canto E. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12 - core biopsy. *J Urol* 2004;171:1089-1092.
20. Kim J, Lee H. Can a 12 core prostate biopsy increase the detection rate of prostate cancer versus 6 core?: a prospective randomized study in Korea. *Yonsei Med J* 2004;45:671-675.
21. Yamamoto S, Ito T. Does transrectal ultrasound guided eight - core prostate biopsy improve cancer detection rates in patients with prostate - specific antigen levels of 4.1 - 10 ng/mL? *Int J Urol* 2004;11:386-391.
22. Kobayashi T, Nishizawa K. Effects of sextant transrectal prostate biopsy plus additional far lateral cores in improving cancer detection rates in men with large prostate glands. *Int J Urol* 2004;11:392-396.
23. Canto E, Singh H. Effects of systematic 12 - core biopsy on the performance of percent free prostate specific antigen for prostate cancer detection. *J Urol* 2004;172:900904.
24. Siu W, Dunn R. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. *J Urol* 2005;174:505-509.
25. Matsumoto K, Satoh T. Efficacy and morbidity of transrectal ultrasound -guided 12-core biopsy for detection of prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol* 2005;12:353-360.
26. Al - Ghazo M, Ghalayini I. Ultrasound -guided transrectal extended prostate biopsy: a prospective study. *Asian J Androl* 2005;7:165-169.
27. Inbara M, Suzuki H. Improved prostate cancer detection using systematic 14 - core biopsy for large prostate glands with normal digital rectal examination findings. *Urology* 2006; 68:815-819.
28. Elabbady A., Khedr M. Extended 12- core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol* 2006;49:49-53.
29. Luciani L, De Giorgi G. Role of transperineal six- core prostate biopsy in patients with prostate -specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings. *Urology* 2006;67:555-558.
30. Eichler K, Hempel S. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175:1605-1612.
31. Thiesler T, Trinkler F. Patients with low prostate-specific antigen levels (\leq 4 ng/mL) would benefit from a twelve-core biopsy protocol for prostate cancer detection. *Urol Int* 2007;78:318-322.
32. Uno H, Nakano M. Indications for extended 14-core transrectal ultrasound -guided prostate biopsy. *Urology* 2008;71:2327.
33. Scattoni V, Roscigno M. Initial extended transrectal prostate biopsy - are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J Urol* 2008;179:1327-1331.
34. Nesrallah L, Nesrallah A. The role of extended prostate biopsy on prostate cancer detection rate: a study performed on the bench. *Braz J Urol* 2008;34:563-571.
35. Presti J, O'Dowd G. 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;169:125-129.
36. Brossner C, Bayer G. Twelve prostate biopsies detect significant cancer volumes ($>$ 0.5 mL). *BJUI* 2000;85:705-707.
37. Neill M, Toi A. Systematic lateral prostate biopsy-are the benefits worth the cost? *J Urol* 2008;179:1321-1326.