ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS

ΕΚΔΟΤΗΣ - ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΗΛΙΑΣ ΚΑΥΚΑΣ - Δερματολόγος

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ: ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 215, 115 25 ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 2106777590, FAX: 2106756352
E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ & ΔΗΜΟΣΙΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ: ..... Μαριάννα Δεληγιαννάκη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: .....Νατάσσα Παπαθανασίου
ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ: ....Μαρία Μπττά, Αναστάσιος Σέντρης, Έλενα Λαγανά, Μαρία Φωτάκη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: .....Ηλίας Καυκάς
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΥΛΗΣ: .....Βάσω Χαλιώτη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ: ..... Νίκος Τζουρμέτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*

ΜΕΛΗ

ΑΝΕΖΙΝΗΣ Π.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Χανίων*
ΑΝΤΩΝΙΟΥ Ν.: *Διευθυντής Ουρολογικού Τμήματος Νοσοκ. «Αμαλία Φλέμινγκ»*
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ξ.: *Επίκ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων*
ΖΑΧΑΡΗΣ Γ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Λάρισα*
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Κ.: *Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΛΙΑΚΑΤΑΣ Ι.: *Αν. Διευθυντής Α΄ Ουρολογικής Κλινικής ΓΠΝΑ «Γ. Γεννηματάς»*
ΜΕΛΕΚΟΣ Μ.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θεσσαλίας*
ΠΑΝΟΥΣΑΚΗΣ Γ.: *Αναπληρωτής Διευθυντής Ουρολογίας Νοσ. «Αγ. Σάββας»*
ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ Χ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Νοσοκ. Άρτας*
ΠΑΠΑΤΣΩΡΗΣ Γ.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Πατρών*
ΠΙΚΡΑΜΕΝΟΣ Δ.: *Χειρούργος Ουρολόγος, Αθήνα*
ΡΩΜΠΗΣ Β.: *Αν. Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Ιπποκρατείου Νοσοκ. Θεσ/νίκης*
ΣΕΡΑΦΕΤΙΝΙΔΗΣ Σ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΣΚΡΕΠΕΤΗΣ Κ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Νοσ. Καλαμάτας*
ΣΤΡΑΒΟΔΗΜΟΣ Κ.: *Λέκτορας Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΤΟΥΛΟΥΠΙΔΗΣ ΣΤ.: *Αναπλ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θράκης*
ΦΛΩΡΑΤΟΣ Δ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΛΑΜΠΟΥ Χ.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής «Θριάσειο» Νοσοκ. Ελευσίνας*
ΧΡΥΣΟΓΟΝΙΔΗΣ Ι.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής, Νοσοκ. «Αγ. Δημήτριος Θεσ/νίκης»*

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΥΛΗΣ: Ν. ΑΝΤΩΝΙΟΥ

Η Συντακτική Επιτροπή επισημαίνει ότι οι στήλες της εφημερίδας είναι ανοικτές για κάθε συνεργασία συναδέλφου που θα αφορά σε θεραπευτικό θέμα, ανασκόπηση, βιβλιογραφική ενημέρωση γύρω από επίκαιρα ή κλασικά ουρολογικά θέματα

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO UROLOGY

Το "INFO UROLOGY" έχει βασικό στόχο την ενημέρωση των ουρολόγων και των συναφών ιατρικών ειδικοτήτων. Η ύλη δημοσιεύεται με συντομία, σαφήνεια και ακρίβεια και καλύπτει τομείς και θεματολογία από όλο το φάσμα της ουρολογίας.

Το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση:

• Ανασκοπήσεις ουρολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις. • Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα. • Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στην ουρολογία. • Επίκαιρα ουρολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της ουρολογίας. • Κλινικοπαθολογικές συζητήσεις. • Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. • Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών. • Ειδικά άρθρα. • Ανασκόπηση του διεθνή Ιατρικού Τύπου. • Ουρολογία και Πληροφορική. • Επιστολές προς τη σύνταξη. • Ουρολογία και Ιστορία. • Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες. • Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα. • Ερωτήσεις αυτοελέγχου ουρολογικών γνώσεων. • Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στην ουρολογία. • Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν στον τεχνικό εξοπλισμό του ουρολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων. • Πρακτικά ουρολογικά θέματα. • Γενικά ιατρικά θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ουρολογία. • Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.

Επίσης το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά, με την προϋπόθεση να υπάρχει αναφορά στην πηγή και άδεια από το συγγραφέα.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρόγραφων και δισκετών Η/Υ προς αποστολή για το INFO UROLOGY

• Δύο αντίγραφα του χειρόγραφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σε εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm).

• Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο) καθένα:

α) Σελίδα τίτλου [περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)]. β) Κείμενο. γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη. δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα). ε) Υπότιτλοι των εικόνων.

• Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επιγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.

• Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή:

α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy)

β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα "INFO UROLOGY"

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Παρακαλώ, αποστείλατε τα χειρόγραφα, δισκέτες και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση, στη διεύθυνση:

ΠΡΟΣ: INFO UROLOGY

Υπόψη κ. Χαλιώτη ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ, Δ/νση: Μεσογείων 215, 115 25 Αθήνα
Τηλ.: 210 67.77.590, Fax: 210 67.56.352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.

Ενδείξεις για τη βιοψία του καρκίνου του προστάτη

Α. ΠΑΛΛΑΝΤΖΑΣ[1], Θ. ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ[2]

[1]Ειδικευόμενος Ουρολογίας, Ουρολογική Κλινική ΠΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας»,
[2]Αναπληρωτής Διευθυντής, Ουρολογική Κλινική ΠΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας»

Περίληψη

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ειναι οι σύγχρονες θέσεις για τη βιοψία του προστάτη. Συγκεκριμένα εκφράζονται απόψεις για το πότε, το πως και το πόσο συχνά θα πρέπει να γίνεται, οπως επίσης και για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Όλα αυτά βέβαια είναι στηριγμένα στη μέχρι σήμερα συσσωρευμένη διεθνή εμπειρία και στις μελέτες της τελευταίας -κυρίως- δεκαετίας. Τέλος, αναφέρονται περιληπτικά οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες που σκοπό έχουν να καταστήσουν τη βιοψία του προστάτη ακόμα πιο αξιόπιστη και αποτελεσματική.

Λέξεις ευρετηρίου: *διορθικό υπερηχογράφημα, βιοψία προστάτη, καρκίνος προστάτη, PSA.*

Εισαγωγή

Η βιοψία του προστάτη είναι σήμερα μια συνηθισμένη πράξη στην καθημερινότητα του ουρολόγου. Περίπου 12 χρόνια πριν, οι ενδείξεις για τη λήψη της βιοψίας του προστάτη ήταν διαφορετικές και αυτή συνοδευόταν από αξιόλογη νοσηρότητα. Απαιτούσε, εξάλλου, αξιόλογη εμπειρία και πολλές φορές οι ουρολόγοι ήταν συγκρατημένοι στη λήψη βιοψίας. Η διορθική όμως προσέγγιση καθώς και η ανάπτυξη καινούριων εργαλείων για την λήψη ιστοτεμαχίων, όπως επίσης και η εφαρμογή του διορθικού υπερηχοτομογράφου, με τη βοήθεια του οποίου αναγνωρίζονται ευκολότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια οι ύποπτες περιοχές του προστάτη, άνοιξαν καινούργιους δρόμους και διεύρυναν τις ενδείξεις για βιοψία του προστάτη. Παράλληλα, εμφανίστηκαν καινούργιες ενδείξεις εκτός αυτής για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (CaP), όπως η παρακολούθηση ασθενών μετά από ακτινοβολία ή ριζική προστατεκτομή, για έλεγχο πιθανής υποτροπής.

Μέχρι 10 χρόνια πριν, η θεραπεία για την καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (BPH) ήταν η διουρηθρική προστατεκτομή (TURP) και, κατά συνέπεια, υπήρχε πάντα ιστολογική εικόνα της μεταβατικής ζώνης. Πριν το 1985, χωρίς το PSA και τους υψηλής ποιότητας διορθικούς υπερηχοτομογραφους (TRUS), συχνά η TURP έθετε τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη. Σήμερα, αντίθετα, αυτό θα πρέπει να αποτελεί εξαίρεση. Στην περίπτωση μιας μη φυσιολογικής δακτυλικής εξέτασης (DRE) και/ή PSA και/ή TRUS, πριν αρχίσει οποιαδήποτε θεραπεία για την BPH θα πρέπει να αποκλεισθεί το προστατικό καρκίνωμα.

Παρά το ότι δεν έχει -ακόμη- αποδειχθεί ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) του καρκίνου του προστάτη μειώνει ουσιαστικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, πολλοί άνδρες επιλέγουν να ελεγχθούν με DRE και PSA. Αυτό δημιουργεί έναν μεγάλο αριθμό ασθενών με παθολογικά ευρήματα και πιθανώς ανάγκη για βιοψία. Ωστόσο, οι ενδείξεις για βιοψία του προστάτη συνεχίζουν να αποτελούν αντικείμενο προβληματισμού. Εξάλλου η εξατομίκευση για κάθε ασθενή είναι απαραίτητη, διότι κάποιοι από αυτούς είναι καλύτερο να μην υποβληθούν σε βιοψία μιας και το αποτέλεσμα της βιοψίας δεν θα άλλαζε την αντιμετώπισή τους.

Η αξία της καθοδήγησης με TRUS

Στο παρελθόν υπήρξε αμφισβήτηση για την αξία της καθοδήγησης της βιοψίας με υπέρηχο. Οι Weaver και συν. έδειξαν την υπεροχή της χρήσης του υπερήχου, ενώ οι Renter και συν.[30] συγκρίνοντας την υπερηχογραφική καθοδήγηση με τη δακτυλική καθοδήγηση βρήκαν αντίστοιχες ευαισθησίες 88% και 74%. Συμπέραναν, λοιπόν, μιας και 12% των καρκίνων μπόρεσαν να ανιχνευθούν μόνο με δακτυλική καθοδήγηση, ότι η ιδανική μέθοδος καθοδήγησης θα ήταν ένας συνδυασμός και των δύο.

Βιοψία της μεταβατικής ζώνης

Η αξία των συστηματικών βιοψιών της μεταβατικής ζώνης έγινε αντικείμενο πολλών μελετών και ανακοινώσεων. Οι Bazinet και συν.[27] μελέτησαν 847 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία του προστάτη (ύποπτη δακτυλική εξέταση με ή χωρίς υψηλό PSA). Από τους 279 ασθενείς στους οποίους ευρέθη καρκίνος του προστάτη, το 24,4% είχε θετικές βιοψίες της μεταβατικής ζώνης, αλλά μόνο το 2,9% είχε καρκίνο στη μεταβατική ζώνη αποκλειστικά. Στους ασθενείς με φυσιολογική DRE, σε 4,1% από τους 145 καρκίνους βρέθηκε καρκίνος στη μεταβατική ζώνη αποκλειστικά[24,25]. Επειδή αυτά τα ποσοστά κρίνονται πολύ χαμηλά, δεν συνιστάται βιοψία της μεταβατικής ζώνης εξαρχής, παρά μόνο σε ασθενείς με υψηλό PSA και προηγηθείσα αρνητική βιοψία της περιφερικής ζώνης[26,27].

Βιοψία των σπερματοδόχων κύστεων

Με τις μοντέρνες συσκευές διορθικών υπερηχοτομογράφων μπορούν εύκολα να ληφθούν βιοψίες των σπερματοδόχων κύστεων. Η θετική προγνωστική αξία είναι πολύ μεγάλη όταν αναγνωρίζεται ιστολογικά επιθήλιο σπερματοδόχου κύστης. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη λήψη απόφασης που αφορά περαιτέρω θεραπεία, όταν στη βιοψία δεν αναγνωρίζεται επιθήλιο σπερματοδόχου κύστης. Εξάλλου δεν είναι σπάνιες οι ψευδώς αρνητικές βιοψίες των κύστεων. Παρόλα αυτά, μια θετική βιοψία σπερματοδόχου κύστης σαφώς επηρεάζει τη λήψη αποφάσεων, καθώς ο όγκος δεν θεωρείται εντοπισμένος και οι περισσότεροι ουρολόγοι δεν θα συνιστούσαν ριζική προστατεκτομή.

Σε 30-50% των ασθενών με θετική βιοψία σπερματοδόχων κύστεων ανευρίσκονται μεταστάσεις στους λεμφαδένες και επομένως στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να διενεργείται (λαπαροσκοπική) πυελική λεμφαδενεκτομή προ της ριζικής προστατεκτομής ή της ακτινοθεραπείας. Επί κλινικών σταδίων $>T_2b$ ή PSA >10ng/ml οι πιθανότητες διήθησης των σπερματοδόχων κύστεων είναι αυξημένες και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βιοψίας αυτών. Αν η βιοψία των σπερματοδόχων κύστεων είναι θετική, αν το Gleason score στη βιοψία του προστάτη είναι ≥ 7 ή αν το PSA >20ng/ml ενδείκνυται η πυελική λεμφαδενεκτομή.

Η αξία της συστηματικής (τυχαίας) βιοψίας

Αναφέρθηκε νωρίτερα ότι η καθοδήγηση της βιοψίας με υπερηχογράφο είναι πιο ευαίσθητη από τη δακτυλική καθοδήγηση. Ωστόσο, όλοι οι καρκίνοι δεν είναι υπό- ή υπερ- ηχογενείς, επομένως κάποιοι από αυτούς δεν φαίνονται στο υπερηχογράφημα. Οι Garber και συν.[30,32,34] βρήκαν ότι το 56% των όγκων φαίνονταν φυσιολογικοί στο υπερηχογράφημα. Η έννοια λοιπόν των τυχαίων βιοψιών παραμένει σημαντική, όπως είχε αναγνωρίσει για πρώτη φορά ο Hodge και συν. Οι Eskew και Brawer[13] μελέτησαν μια σειρά από 1.549 συστηματικές εξαπλές βιοψίες (συνολικά 9.249) σε 1.414 ασθενείς. Στους ασθενείς με ισοηχογενείς καρκίνους τα ιστοτεμάχια περιείχαν λιγότερο καρκινικό υλικό ανά προστάτη και το PSA ήταν χαμηλότερο. Ωστόσο δεν βρέθηκε διαφορά ως προ το Gleason score και το παθολογοανατομικό στάδιο.

Οι Stamey, Hammerer και Huland[35] μελέτησαν το υλικό από 651 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξαπλές βιοψίες. Σε 20% από τις περιπτώσεις με φυσιολογικό υπερηχογράφημα διεγνώσθη καρκίνος, κάτι που υπογραμμίζει την αξία των συστηματικών εξαπλών βιοψιών. Η αυξανόμενη εμπειρία με τις sextant συστηματικές βιοψίες, η συσχέτιση με τα ευρήματα από ριζικές προστατεκτομές και η πληθώρα από δημοσιεύσεις στον ιατρικό τύπο

έκαναν προφανές το ότι οι 6 βιοψίες από την περιφερική ζώνη δεν είναι αρκετές για την εκτίμηση του προστάτη, ιδιαίτερα αυτού με μεγάλο μέγεθος. Οι Rohl και συν.[1,2,3,4,5] δημοσιεύοντας τα αποτελέσματα μελέτης με το μοντέλο των sextant βιοψιών, ανάμεσα σε 962 άντρες με διαγνωσμένο πριν από τη βιοψία (λόγω αύξησης του PSA) καρκίνο προστάτη, απέδειξαν ότι η διαγνωση στο 73% των καρκίνων αυτών έγινε με την πρώτη βιοψία, 91% με τη δεύτερη, 97% με την τρίτη και 99% με την τέταρτη βιοψία[6]. Οι Norberg και συν. όπως και οι Babain και συν.[5] ανέδειξαν ότι, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο βιοψιών με 8-10 δείγματα, βρήκαν καρκίνους από τους οποίους ένα 15% θα «χάνονταν» με την κλασική εξαπλή βιοψία.

Οι Levin και συν. πρώτοι εκτίμησαν την αξία της 12πλης βιοψίας (12-core biopsy) χρησιμοποιώντας δύο σετ εξαπλών βιοψιών σε μια εξέταση ασθενούς[3]. Απέδειξαν αύξηση στη συχνότητα ανίχνευσης του καρκίνου στο 31% σε σύνολο από το 21% με μόνο ένα σετ εξαπλών βιοψιών. Η παθολογοανατομική ανάλυση απέδειξε ότι το μέγεθος των καρκίνων με τις 12 βιοψίες είναι μικρότερο σε σχέση με τις 6 και ότι η αύξηση του αριθμού των βιοψιών παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη[8,9]. Ο απαραίτητος αριθμός βιοψιών εξαρτάται από το μέγεθος του προστάτη. Οι Uzzo και συν. απέδειξαν ένα ποσοστό ανίχνευσης 38% του καρκίνου σε προστάτες με όγκο πάνω από 50cc, σε σύγκριση με 23% σε προστάτες με όγκο μικρότερο από 50cc, χρησιμοποιώντας το κλασικό 6-πλό σύστημα βιοψιών[10]. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε τη στρατηγική αύξησης του αριθμού των βιοψιών σε σχέση με την αύξηση του όγκου του προστάτη, στοχεύοντας στη βελτίωση της ανίχνευσης του καρκίνου. Όμως, οι Chen και συν. χρησιμοποιώντας εξομοίωση βιοψίας σε δείγματα ριζικής προστατεκτομής έδειξαν ότι αυξάνοντας τον αριθμό των βιοψιών σε μεγαλύτερους προστάτες πιθανόν να αυξάνεται και η συχνότητα ανίχνευσης κλινικά μη σημαντικών καρκίνων[11].

Βελτίωση στην ανίχνευση του καρκίνου μπορεί, εκτός της αύξησης του αριθμού των βιοψιών, να επιφέρει και η λήψη βιοψιών από «πρόσθετες» περιοχές του προστάτη (εικόνα 1)[5,9,12,13,14,15]. Οι Eskew και συν.[12,13] με την τεχνική της βιοψίας των 5 περιοχών αύξησαν τα δείγματα από τα κλασικά 6. Σε προοπτική μελέτη 119 ασθενών βρήκαν ότι 35% των καρκίνων βρέθηκαν στις «πρόσθετες» περιοχές. Οι Harewood και Cleeve καθώς και οι Gore και συν.[21] προσέθεσαν τις «πλάγιες» βιοψίες στην κλασική εξαπλή και ανακάλυψαν ότι το 50% των καρκίνων των περιφερικών ζωνών βρίσκονται στις περιοχές αυτές. Οι Terris και συν. απέδειξαν ότι το μεγάλο ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων μετά από την κλασική εξαπλή βιοψία, μπορεί να μειωθεί με την λήψη δειγμάτων πιο πλάγια έτσι ώστε να καλυφθεί η περιφερική ζώνη[18]. Η λήψη όμως βιοψιών μόνο από τις «πλάγιες» περιοχές θα είχε σαν αποτέλεσμα να μην διαγνωσθεί ο καρκίνος στο 7,3% των ασθενών[18].

Χρησιμοποιώντας τρισδιάστατη εξομοίωση με Η/Υ (3-dimensional (3D) computer simulation), οι Bauer και συν. χαρτογράφησαν τις θέσεις καρκίνου σε 201 παρασκευάσματα ριζικής προστατεκτομής[23], ενσωματώνοντας τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα μοντέλα βιοψιών (6, 10 και 12 δειγμάτων). Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η λήψη «πλάγιων» βιοψιών συνέβαλλε σημαντικά στην ανίχνευση καρκίνου και ότι οι βιοψίες των 10 και 12 δειγμάτων ανίχνευσαν καρκίνο στο 99%, ενώ η κλασική εξαπλή στο 72,6%[23]. 29% των καρκίνων του προστάτη είναι μη ψηλαφητοί και τουλάχιστον 27% είναι μη ορατοί στον υπέρηχο (ισοηχογενείς). Αυτό σημαίνει ότι βιοψίες που κατευθύνονται μόνο στις βλάβες (ψηλαφητές ή απεικονιστικές) είναι ανεπαρκείς και πρέπει να συνοδεύονται από τυχαίες βιοψίες. Σήμερα οι περισσότεροι ερευνητές παίρνουν εξαπλές βιοψίες όταν δεν υπάρχει συγκεκριμένη βλάβη.

Επανάληψη της βιοψίας

Σε μια ενδιαφέρουσα τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη οι Nava και συν.[36] προσέγγισαν το πρόβλημα των επαναλαμβανόμενων βιοψιών. Το δείγμα τους αποτελούσαν 120 άνδρες με υψηλό PSA, αλλά με φυσιολογικά δακτυλική εξέταση και διορθικό υπερηχογράφημα. Η μελέτη έδειξε ότι στην πρώτη και στη δεύτερη σειρά των εξαπλών βιοψιών βρέθηκε καρκίνος του προστάτη σε ποσοστά 16% και 17% αντίστοιχα, αλλά στην τρίτη σειρά το ποσοστό ήταν 32%. Η μεταβλητή που σχετιζόταν σημαντικά με την ανεύρεση καρκίνου στις επαναληπτικές βιοψίες ήταν το βάρος του προστάτη. Έτσι, συστήνουν δύο εξαπλές βιοψίες για βάρος προστάτη <40g και τρεις για βάρος >40g.

Για το ίδιο θέμα οι Roehrborn και συν.[37] μελέτησαν 123 άνδρες με υποψία καρκίνου, λόγω αυξημένου PSA και/ή σκληρίας στην DRE, που υποβλήθηκαν σε δεύτερη εξαπλή βιοψία (με TRUS), ενώ 22 από αυτούς υποβλήθηκαν και σε τρίτη. Το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου με τη δεύτερη βιοψία ήταν 23% (37% για ασθενείς με PSA >10 ng/mL και 19% για ασθενείς με PSA <4ng/mL). Μόνο 2 από τους 22 (9%) που υποβλήθηκαν σε τρίτη βιοψία βρέθηκαν να έχουν καρκίνο. Και οι δύο είχαν ατυπία στις προηγούμενες βιοψίες. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν οι Keetch και συν.[24] που ανέφεραν ποσοστό ανίχνευσης καρκίνου έως 96% με τις πρώτες 2 εξαπλές βιοψίες.

Συμπερασματικά, επί υποψίας καρκίνου μια δεύτερη εξαπλή βιοψία πρέπει πάντοτε να γίνεται, εφόσον το αποτέλεσμα θα διαφοροποιήσει την αντιμετώπιση του ασθενούς. Σε περίπτωση ατυπίας ή βάρους προστάτη >40g δικαιολογείται και τρίτη βιοψία. Οι Ranver και συν. έδειξαν ότι επί πολλαπλών αρνητικών διορθικών βιοψιών δεν υπάρχει όφελος από πρόσθετη διουρηθρική βιοψία.

Παρουσία PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia)

Η παρουσία PIN στη βιοψία έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης από πολλούς ερευνητές. Γενικώς θεωρείται ότι το υψηλόβαθμο PIN αποτελεί προκαρκινική κατάσταση, ανευρίσκεται δε σε 38-100% των ασθενών με CaP. Επομένως, επί υψηλόβαθμου PIN η βιοψία πρέπει να επαναλαμβάνεται και μάλιστα όχι μόνο στις προηγηθείσες θέσεις με PIN, αλλά και με τυχαίες βιοψίες.

Σύμφωνα με την προηγούμενη ενότητα, όταν υπάρχει ισχυρή υποψία για CaP η βιοψία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Αν σε ένα από τα δείγματα αποκαλυφθεί υψηλόβαθμο PIN, οι βιοψίες θα πρέπει να επαναλαμβάνονται έως την ανεύρεση καρκίνου, εφόσον βεβαίως αυτό θα καθορίσει την περαιτέρω θεραπεία. Αν βρεθεί φλεγμονή στη βιοψία, θέση έχει η μακρόχρονη θεραπεία με αντιβίωση και επανέλεγχο του PSA. Αν μετά από 2 συνεχείς βιοψίες δεν ανευρίσκεται PIN, μπορεί κανείς να περιμένει για 3-6 μήνες παρακολουθώντας το PSA και τότε να αποφασίσει εκ νέου για πιθανή επανάληψη της βιοψίας.

Βελτίωση της αποτελεσματικότητας των βιοψιών

Προκειμένου να γίνει αυτό θα πρέπει να βελτιωθούν οι ενδείξεις των βιοψιών. Αυτό σημαίνει πως θα πρέπει να μειωθούν οι μη απαραίτητες βιοψίες, ενώ ταυτόχρονα να αποφύγουμε το να «χαθούν» πολλοί καρκίνοι. Από τη στιγμή που η DRE δεν επιδέχεται βελτίωση, ενώ καινούργιες απεικονιστικές μέθοδοι δοκιμάζονται αλλά δεν είναι ακόμα εφαρμόσιμες, το μόνο εργαλείο που μας μένει είναι το PSA και οι δείκτες που αυτό παράγει. Η μαγνητική τομογραφία με ενδο-ορθικό σπείραμα βρίσκεται σε κλινική εφαρμογή, αλλά, αν και αρχικά είχε εισαχθεί με ενθουσιασμό, δεν φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση ή τη σταδιοποίηση του CaP.

PSAD

Ο πρώτος δείκτης του PSA είναι το PSA density (PSAD) που προκύπτει από τη διαίρεση του PSA με τον όγκο του προστάτη όπως υπολογίζεται από το TRUS. Το όριο που χρησιμοποιείται είναι το 0,15ng/mL. Το PSAD θεωρείται σημαντικά πιό ειδικό αλλά και σημαντικά λιγότερο ευαίσθητο από το PSA και το TRUS. Ωστόσο, στις χαμηλές τιμές PSA (<10ng/mL) η σημαντικότητα αυτή χάνεται και φυσικά κυρίως εκεί είναι που θα θέλαμε να ξέρουμε αν ενδείκνυται μια βιοψία. Συνολικά, το PSAD δεν φαίνεται να είναι η λύση για τον υψηλό αριθμό αρνητικών βιοψιών. Ο Brawer[38,39,40] που ασχολήθηκε ιδιαίτερα με το PSAD συμπέρανε ότι το απόλυτο μέγεθος του προστάτη παίζει σημαντικό ρόλο στο ποσοστό θετικών εξαπλών βιοψιών. Είναι λογικό ότι οι πιθανότητες να ανιχνευθεί, δια της βιοψίας, ένα μικρό, μη ψηλαφητό και ισοηχογενές καρκίνωμα μειώνονται όσο αυξάνεται το μέγεθος του προστάτη.

Έτσι, το PSAD οδηγεί σε αύξηση της θετικής προγνωστικής αξίας του δείγματος της εξαπλής βιοψίας. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με την οδηγία των Nava και συν.[36] για περισσότερες βιοψίες σε μεγαλύτερους προστάτες.

PSAT

Πρόσφατα εισήχθη η έννοια του PSAT, δηλαδή του PSAD της μεταβατικής ζώνης, και αν και υπάρχουν μόνο λίγες αναφορές είναι πολλά υποσχόμενο. Μιας και η ΚΥΠ είναι το αποτέλεσμα υπερπλασίας της μεταβατικής ζώνης, το PSAT παρέχει έναν τρόπο «ρύθμισης» του PSA για τη συνεισφορά της ΚΥΠ. Οι Zlotta και συν.[42] μελέτησαν το PSAT σε 162 άνδρες με PSA <10ng/mL. Από αυτούς, 88 υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή για CaP και 74 είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη ΚΥΠ. Χρησιμοποιώντας σαν όριο του PSAT το 0,35ng/mL πέτυχαν ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία (90%) και υψηλή ειδικότητα (93%).

PSAV

Μια άλλη παράμετρος στις μετρήσεις του PSA είναι η μεταβολή στο χρόνο ή PSAV (velocity). Οι Keetch και συν.[43] συνέκριναν το PSAD και το PSAV και συμπέραναν ότι οι δύο παράμετροι, μόνοι ή σε συνδυασμό, δίνουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά δεν είναι επαρκώς ευαίσθητες. Οι Carter και Pearson, μετά από εκτεταμένη μελέτη για το PSAV, κατέληξαν ότι όταν η περίοδος παρακολούθησης είναι τουλάχιστον 1,5-2 χρόνια και το όριο 0,75ng/mL/χρόνο, η ευαισθησία φτάνει το 75% και η ειδικότητα το 95%.

PSA κατά ηλικία

Η χρήση των ορίων αναφοράς του PSA κατά ηλικία έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές. Μειώνοντας το όριο του φυσιολογικού PSA σε 2,5ng/mL στους νεότερους άνδρες, αυξάνεται η ευαισθησία και επομένως ενισχύεται η ανίχνευση πρώιμων και εντοπισμένων καρκίνων. Στους ηλικιωμένους άνδρες αυξάνοντας το όριο αυξάνεται και η ειδικότητα αλλά «χάνονται» αρκετοί καρκίνοι. Φυσικά παραμένει το ερώτημα κατά πόσο αυτοί οι μη διαγνωσθέντες καρκίνοι θα επηρεάσουν το προσδόκιμο επιβίωσης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Λόγος F/T

Ο λόγος ελεύθερου προς ολικό PSA έχει επίσης εισαχθεί τελευταία και έχει το πλεονέκτημα ότι απαιτεί μόνο μία αιμοληψία και όχι μέτρηση του όγκου του προστάτη (δηλαδή TRUS). Με τη χρήση του λόγου αυτού (επί τοις εκατό) αυξάνεται η ευαισθησία του PSA όταν αυτό βρίσκεται στα φυσιολογικά όρια, ενώ όταν είναι ελαφρώς αυξημένο αυξάνεται η ειδικότητά του. Ωστόσο τα ⇨ όρια του λόγου ελεύθερο προς ολικό PSA δεν έχουν καθοριστεί επαρκώς.

Είναι ο καρκίνος κλινικά σημαντικός;

Το ερώτημα που περιπλέκει ακόμα περισσότερο το θέμα «βιοψία προστάτη» είναι το εξής: όταν η βιοψία είναι θετική με ποια βεβαιότητα μπορεί να χαρακτηριστεί ο καρκίνος αυτός ως «κλινικά σημαντικός», με άλλα λόγια ως καρκίνος που πρέπει οπωσδήποτε να υποβληθεί σε θεραπεία; Στις περισσότερες αναφορές κλινικά σημαντικός χαρακτηρίζεται ο καρκίνος με όγκο >0,5cm^3 και/ή Gleason score ≥7. Ως προς την ικανότητα της βιοψίας να προβλέψει τον όγκο του καρκίνου κάποιοι ερευνητές συμφωνούν ότι όταν το μήκος του παθολογικού υλικού σε κάποιο δείγμα είναι ≥3mm, οι πιθανότητες για κλινικά σημαντικό όγκο (>0.5 cm^3) είναι αυξημένες. Επίσης, όταν όλα τα δείγματα μιας εξαπλής βιοψίας είναι παθολογικά, μάλλον πρόκειται για όγκο με εξωκαψική επέκταση. Αντίθετα, φαίνεται ότι ο βαθμός Gleason του βιοπτικού υλικού είναι αναξιόπιστος για να προβλέψει το πραγματικό Gleason του όγκου και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Αυτό ισχύει ακόμα και όταν ο αριθμός των βιοψιών αυξάνει, οπότε και η ικανότητα πρόβλεψης βελτιώνεται.

Το μέλλον

Ο αντικειμενικός στόχος είναι να αυξηθεί η ικανότητα της βιοψίας προστάτη να αναδεικνύει τον καρκίνο σε ασθενείς με παθολογικά DRE και/ή PSA και/ή TRUS ή ακόμα και όταν αυτά είναι φυσιολογικά. Από τη στιγμή που η DRE καθώς και η λήψη της βιοψίας καθαυτή δεν επιδέχονται βελτίωση, απομένει ο τομέας της απεικόνισης και των μοριακών δεικτών. Στον τομέα της απεικόνισης γίνονται εντυπωσιακά βήματα. Ήδη βρίσκεται σε κλινική εφαρμογή ένα αυτοματοποιημένο σύστημα αναγνώρισης υφής στο TRUS με διαγνωστική ακρίβεια 75% (διάκριση μεταξύ κακοήθειας και καλοήθειας), που όμως απαιτεί περαιτέρω εξέλιξη. Επίσης, αρκετό ενδιαφέρον έχει προσελκύσει η αγγείωση του προστάτη και η ανάδειξή της μέσω Doppler. Όπως σε όλες τις κακοήθειες, έτσι και στον προστάτη αναμένεται νεοαγγείωση, όμως υπάρχουν προβλήματα όταν ο καρκίνος του προστάτη δεν είναι ιδιαίτερα αγγειοβριθής, αφού πολύ μικροί όγκοι δεν θα έχουν (μετρήσιμη) αλλαγή στην αγγείωση, όπως επίσης και μεγάλοι όγκοι (λόγω κεντρικής νέκρωσης). Έτσι τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.

Αντίθετα, πολλά υπόσχεται η μέθοδος των υπερήχων με «σκιαγραφικό». Αυτή η τεχνολογία, που βασίζεται σε μικροφυσαλίδες, εφαρμόζεται ήδη τα τελευταία χρόνια στην ηχωκαρδιογραφία. Τελευταία βρέθηκαν «σκιαγραφικά» που μπορούν να περάσουν ακέραια από το πνευμονικό αγγειακό δέντρο και να φτάσουν σε άλλα όργανα, όπως ο προστάτης. Οι Ragde και συν.[44] ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν

αυτή τη μέθοδο. Απαιτείται η εφαρμογή της σε περισσότερους ασθενείς, καθώς η μέθοδος αυτή μπορεί να φανεί χρήσιμη και στην κατανόηση της αγγείωσης των διαφόρων περιοχών του προστάτη. Στον τομέα των δεικτών, μετά από την επανάσταση του PSA, που είναι πολύ πιο ευαίσθητο από τη όξινη προστατική φωσφατάση, η έρευνα συνεχίζεται. Παραδείγματα αποτελούν το PSMA (prostate specific membrane antigen), χρωματογρανίνη A, IGFBP2 (insulin like growth factor binding protein 2).

Συμπεράσματα

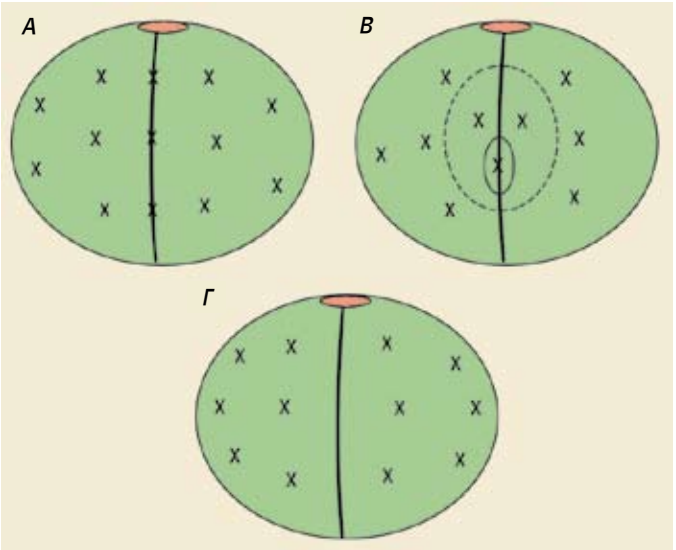
Η βιοψία του προστάτη έχει γίνει πράξη ρουτίνας στην άσκηση της ουρολογίας. Αν και αναντικατάστατη, δεν θα πρέπει να αγνοεί κανείς τους περιορισμούς και τα όριά της. Σημανικά σημεία-κλειδία για τη βελτίωσή της είναι: α) βελτίωση της απεικονιστικής ικανότητας διάγνωσης, β)ανάπτυξη μοντέλου βιοψιών που να επιτρέπει με μεγάλη ευαισθησία την ανίχνευση όλων των εστιών καρκίνου, και γ) καταγραφή των εστιών βιοψίας στον προστάτη για χρησιμοποιήση αυτών σε επαναληπτική βιοψία. Χρειάζεται ακόμα έρευνα για να περιοριστεί ο μεγάλος αριθμός αρνητικών βιοψιών, με βασικά πεδία την απεικόνιση και τους μοριακούς δείκτες.

Summary

Indications for biopsy in prostate cancer
A. PALLANTZAS, TH. ARVANITAKIS

Prostate biopsy has become a routine procedure in urologic practice. Although indispensable, one should be well aware of its limitations.

Key words: *TRUS, prostate biopsy, PSA, prostate cancer.*



Εικόνα 1. Α) *Βιοψία 13 δειγμάτων, «5 περιοχών»[12,13], ενσωματώνει 4 δείγματα πλάγιων περιοχών,*
Β) *Βιοψία 11 δειγμάτων[14], ενσωματώνει εγκάρσια δείγματα, και*
Γ) *Βιοψία 12 δειγμάτων, ενσωματώνει 6 δείγματα πλάγιων περιοχών.*

Βιβλιογραφία

1. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. J Urol 2002; 167:2435–2439.
2. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324:1156–1161.
3. Levine MA, Ittman 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; 159:471–476.
4. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol 2000; 163:158–162.
5. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. J Urol 2000; 163:152–157.
6. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1994; 151:1571–1574.
7. Cherwinskyj C, Rifkin MD. Efficacy of including the transition zone in routine biopsies of the prostate in men at high risk. Ultrasound Quarterly 2001; 17(3):181-184.
8. Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? J Urol 2001; 166:2181–2184.
9. Chen ME, Troncoso P, Tang K et al. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. Urology 1999; 53:951–960.
10. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS et al. The influence of prostate size on cancer detection. Urology 1995; 46:831–836.
11. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA et al. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. J Urol 1997; 158:2168–2175.
12. Eskew LA, Woodruff RD, Bare RL, McCullough DL. Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease. J Urol 1998; 160(3):794–796.
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; 157:199–203.
14. Babaian RJ. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. Urology 2000; 55:453–456.
15. Chen ME, Troncoso P, Johnston D et al. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. Urology 1999; 53:764–768.
16. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol 1989; 142:66–70.
17. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142:71–75.
18. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer. Urol Int 1997; 59:239–242.
19. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. J Urol 2002; 168:500–503.
20. Chon CH, Lai FC, McNeal JE, Presti JC Jr. Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. J Urol 2002; 167:2457–2460.
21. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. J Urol 2001; 165:1554–1559.
22. 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; 163:163–167.
23. Bauer JJ, Zeng J, Weir J et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer. Urology 1999; 53:961–967.
24. Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1995; 154:1795–1797.
25. Fleshner NE, Fair WR. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. J Urol 1997; 157:556–558.
26. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. J Urol 1997; 157:204–206.
27. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. J Urol 1996; 155:605–606.
28. Cariou G et al. Etude experimentale comparative entre les aspects radiologiques, ultrasonores, tomodensitometriques et les structures histologiques de la prostate. Ann Urol 1999; 17:282.
29. Chodak GW et al. Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. J Urol 1990; 125:951.
30. Devonec M et al. Evaluation de 1'echographie endo-rectale dans le diagnostic du cancer de la prostate avec une sonde endo-cavitaire sectorielle haute frequence. Ann Urol 1987; 21:17.
31. Fritssche P, Axford P, Ching V, Rosen-Quist R, Moore R. Correlation of transrectal sono-graphic findings in patients with suspected and unsuspected prostatic disease. J Urol 1998; 130:272.
32. Lee P et al. Prostatic evaluation by transrectal sonography: Criteria for diagnosis of early carcinoma. Radiology 1999; 158:91.
33. Resnik MI. Transrectal ultrasonography of the prostate. In: Urology Annual. Stephen Rons (ed), Aplleton and Landge, 1988, Vol 2, p.59-78.
34. Vallencien G, Leo JP, Brisset JM. Transperineal prostatic biopsy guided by transrectal ultra-sonography. In: Prostate Cancer. Part B: imaging techniques, radiotherapy, chemotherapy and management issues. 1987, p.25-27.
35. Stamey TA. Making the Most out of Six Systematic Sextant Biopsies. Urology 1995; 45:2-12.
36. Galosi AB, Maruzzi D, Milani C, Nava L, Scattoni V, Zambolin T. Prostate biopsy: number and places of sampling. Arch Ital Urol Androl 2005; 77(3 Suppl.1):33-8.
37. Roehrborn CG, Pickens GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. Urology 1996; 47(3):347-52.
38. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. BJU Int 2004; 94(1):47-50.
39. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. J Urol 2003; 170(5):1787-91.
40. Brawer MK. Complexed PSA: the newest advance in PSA testing. Urology 1999; 54(1):2-3.
41. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, Dobronski P, Kaisary A, Marberger M. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. Urology; 60(4 Suppl.1):4-9.
42. Zlotta A, Schulman C. Cancer of the prostate: advances in the use of PSA and its derived indices--new tumor markers. Rev Med Brux; 20(4):A201-5.
43. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol 1996; 156(2 Pt 1):428-31.
44. Ragde H, Kenny GM, Murphy GP, Landin K. Transrectal ultrasound microbubble contrast angiography of the prostate. Prostate 1997; 32(4):279-83.