

Revista Mexicana de
UROLOGÍA
ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

Biopsia transrectal de próstata: experiencia en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE

P. Cruz-G.^{a,*}, M. Schroeder-U.^a, M. Estrada-L.^a, F. de la Torre-R.^b y R. F. Velázquez-Macías^c

^a Residencia de la Especialidad de Urología, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE, México D.F., México

^b Servicio de Patología, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE, México D.F., México

^c Servicio de Urología, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Biopsia; Próstata;
Cáncer; Trasrectal;
México.

Resumen

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) en México constituye la octava causa de mortalidad en hombres mayores de 65 años. La biopsia transrectal de próstata (BTRP) se considera el mejor método diagnóstico para el CaP.

Objetivo: Mostrar los resultados obtenidos en un periodo de tiempo, en un hospital regional de la Ciudad de México, sobre las biopsias transrectales de próstata guiadas con ultrasonido.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de todas las biopsias transrectales de próstata en nuestro hospital, en 24 meses.

Resultados: Se realizó BTRP a 420 pacientes. El 33.8% fue positivo para malignidad. Predominó el Gleason 7 en el 35%. En 34 pacientes se hizo inmunohistoquímica. El antígeno prostático específico (APE) promedio fue de 16 ng/mL. Se analizó la incidencia de complicaciones. El 77% recibió bloqueo hormonal.

Discusión: La BTRP es el único medio para poder hacer el diagnóstico de CaP. El 65% del CaP se presenta en pacientes mayores de 65 años. De acuerdo a un estudio realizado en nuestro país en el año 2011, en el cual se realizó BTRP a 145 pacientes, la detección global de cáncer fue del 31%.

Conclusión: La BTRP es el método definitivo para ofrecer el diagnóstico de CaP. La detección es del 33%.

* Autor para correspondencia: Av. Universidad N° 1321, Colonia Florida, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01030, México D.F., México. Teléfonos: 5322 2300. Correo electrónico: patricio_cruzgar@yahoo.com.mx (P. Cruz-G).

KEYWORDS

Biopsy; Prostate;
Cancer; Transrectal;
Mexico.

Transrectal biopsy of the prostate: experience at the *Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE*

Abstract

Background: Prostate cancer (CaP) in Mexico is the eighth cause of death by cancer in men above the age of 65 years. Transrectal biopsy of the prostate (TRBP) is regarded as the best diagnostic method for CaP.

Aims: To show the results of transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate obtained over a period of time at a regional hospital in Mexico City.

Material and methods: A descriptive study was conducted of all the transrectal biopsies of the prostate performed at our hospital over a 24-month period.

Results: TRBP was carried out in 420 patients. A total of 33.8% were positive for malignancy. A Gleason score of 7 predominated in 35%. Immunohistochemistry was done in 34 patients. The mean prostate specific antigen (PSA) value was 16 ng/ml. Complication incidence was analyzed. Seventy-seven percent of the patients received hormonal blockade.

Discussion: TRBP is the only method for diagnosing CaP. Sixty-five percent of CaP cases present in patients above the age of 65 years. According to a Mexican study conducted in 2011 in which TRBP was carried out in 145 patients, the overall cancer detection was 31%.

Conclusions: TRBP is the definitive method for CaP diagnosis and has a detection rate of 33%.

Introducción

De acuerdo a cifras del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), el cáncer de próstata (CaP) en México constituye la octava causa de mortalidad en hombres mayores de 65 años, con 4,435 defunciones reportadas en 2007 por esta causa. En 2008, fue reportada como la doceava causa de mortalidad en hombres de todas las edades, constituyendo el 1.7% de las muertes en población masculina. Del total de defunciones por CaP en el país, el primer lugar lo ocupa México D.F. con 478 defunciones (15.7/100,000 habitantes), seguida de Jalisco con 473 (21/100,000 habitantes) y el Estado de México con 411 (12.2/100,000 habitantes)¹.

Un adecuado método de tamizaje debe poseer varias características entre las que figuran que sea mínimamente invasivo, realización sencilla, disponibilidad, aceptable entre la población general, baja tasa de resultados falsos negativos y repercusión importante sobre la mortalidad. Desde 1991, en que surgió el antígeno prostático específico (APE), este se ha convertido en el único marcador actualmente disponible para la detección del CaP².

El valor de corte del APE en México es de 4 ng/mL, en la mayoría de los lugares. Sin embargo, en otros países este punto de corte se ha disminuido a 2.5 ng/mL, debido a reportes en donde la incidencia de cáncer es del 24% al 26.3% en pacientes con APE entre 2.6 y 4.0 ng/mL³⁻⁶.

Aquellos pacientes con una cifra elevada de APE o un tacto rectal que muestre alteraciones en la superficie y consistencia de la próstata, se consideran indicaciones para la realización de una biopsia transrectal de próstata (BTRP).

Este estudio, es el primer análisis descriptivo realizado en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, que se refiere a los resultados obtenidos en las BTRP realizadas.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal de todas las BTRP guiadas con ultrasonido, realizadas en el Servicio de Urología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, durante el periodo de mayo del 2010 hasta mayo del 2012.

Todas estas biopsias se realizaron a pacientes derechohabientes del ISSSTE del Servicio de Urología, o de otras clínicas periféricas del ISSSTE. Las indicaciones fueron una cifra de APE elevada (> 4 ng/mL) o una sospecha clínica de CaP en el tacto rectal. Todas las biopsias se realizaron con un equipo de ultrasonido ESAOTE MyLabDesk™, con un transductor intracavitario de 12 Hz. Las biopsias se realizaron con una aguja de 22G, previa infiltración anestésica de los haces periprostáticos con xylocaína simple al 2%. Se tomaron 12 fragmentos en total, bajo el esquema de sextantes para cada lóbulo. Las biopsias fueron revisadas por patólogos del Servicio de Patología del hospital. Los casos que histológicamente se consideraron sospechosos o no concluyentes, fueron estudiados mediante inmunohistoquímica.

Se utilizaron anticuerpos contra la proteína 63 (clona 4A4 DAKO, 1:100) y racemasa P5045 (clona 13H4 DAKO, 1:100). En el periodo de estudio se realizaron 34 estudios de inmunohistoquímica en el total de muestras de las biopsias prostáticas. Para el presente estudio, únicamente se consideraron 18 casos correspondientes a pacientes de nuestra Unidad con información completa.

Resultados

Se revisaron de forma retrospectiva las biopsias realizadas en el Servicio de Urología en 24 meses (mayo 2010 a mayo 2012). Se les realizó BTRP a 420 pacientes. El promedio de edad fue de 66 (rango 42-89) años. Del total de pacientes a quienes se les realizó BTRP, 142 mostraron un resultado

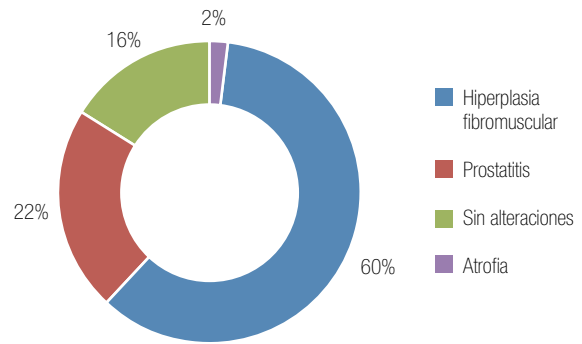
Tabla 1 Análisis de resultados

Edad	66 (42-89)	
Antecedentes familiares	3.1% (5)	
APE (ng/mL)	16 (2.78-100)	
Tacto rectal		
+		24%
-		76%
BTRP +	33.8% (142)	
BTRP -	66.2% (278)	
IHQ	8% (34)	
+		50%
-		50%
Volumen prostático (g)	80.9 ± 42.5	
Hematuria post-BTRP	69%	
Retención urinaria post-BTRP	2.4%	
Hospitalización post-BTRP	2.9%	
Prostatectomía radical	15%	
Bloqueo hormonal	77%	
Orquiectomía	5.3%	
Radioterapia	1.8%	

APE: antígeno prostático específico; BTRP: biopsia trasrectal de próstata; IHQ: inmunohistoquímica.

positivo para tumor maligno de la próstata, lo que corresponde a un 33.8% (tabla 1).

De los 278 pacientes (66.2%) con un resultado negativo a malignidad, el 60% mostró datos de hiperplasia fibromuscular, prostatitis crónica en el 22%, sin alteraciones 16% y atrofia glandular en el 2% (fig. 1).

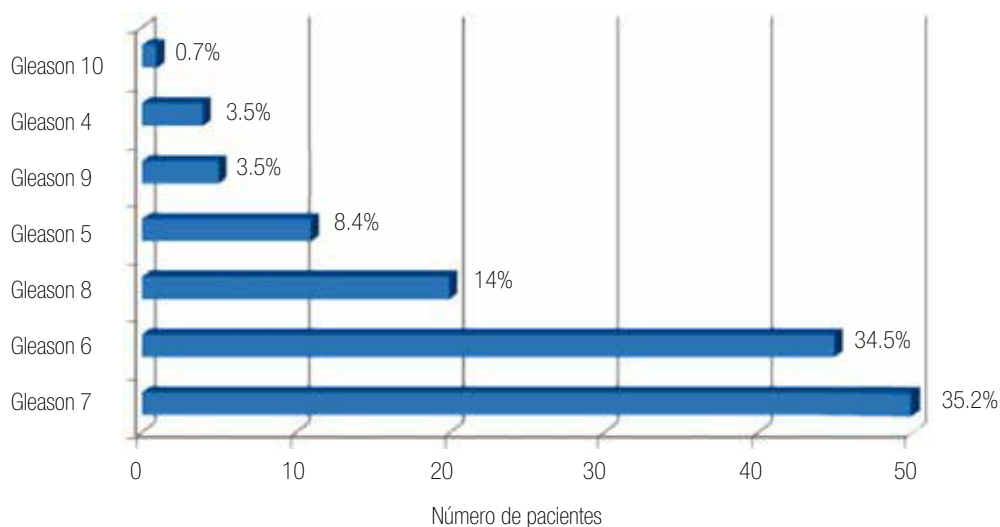
**Figura 1** Pacientes con resultado negativo a malignidad.

Del total de pacientes con resultado de malignidad, 50 pacientes (35.2%) presentaron una suma de Gleason 7, seguido Gleason 6 en 45 pacientes (34.5%), Gleason 8 en 20 pacientes (14%), Gleason 5 en 11 pacientes (8.4%), Gleason 9 en 5 pacientes (3.5%), Gleason 4 en 4 pacientes (3.5%) y Gleason 10 en un paciente (0.7%) (fig. 2).

Se realizó adicionalmente un análisis de acuerdo a las sumas de los patrones de diferenciación para cada suma de Gleason, la cual se ilustra en la figura 3.

De los 420 pacientes biopsiados, fue necesario realizar estudio de inmunohistoquímica para los marcadores p63 para células basales y racemasa (P504S) de los fragmentos en 34 (8%) casos, debido a que existía duda en el diagnóstico histopatológico. De los 34 pacientes, 50% presentaron tinciones compatibles para adenocarcinoma.

Del total de los pacientes a quienes se les realizó biopsia en nuestra Institución, fue posible hacer una revisión retrospectiva de la información en 163 casos. De estos pacientes se logró recabar información relacionada con la edad, antecedentes hereditarios de CaP, APE con el que se indicó

**Figura 2** Pacientes con biopsia trasrectal de próstata positiva.

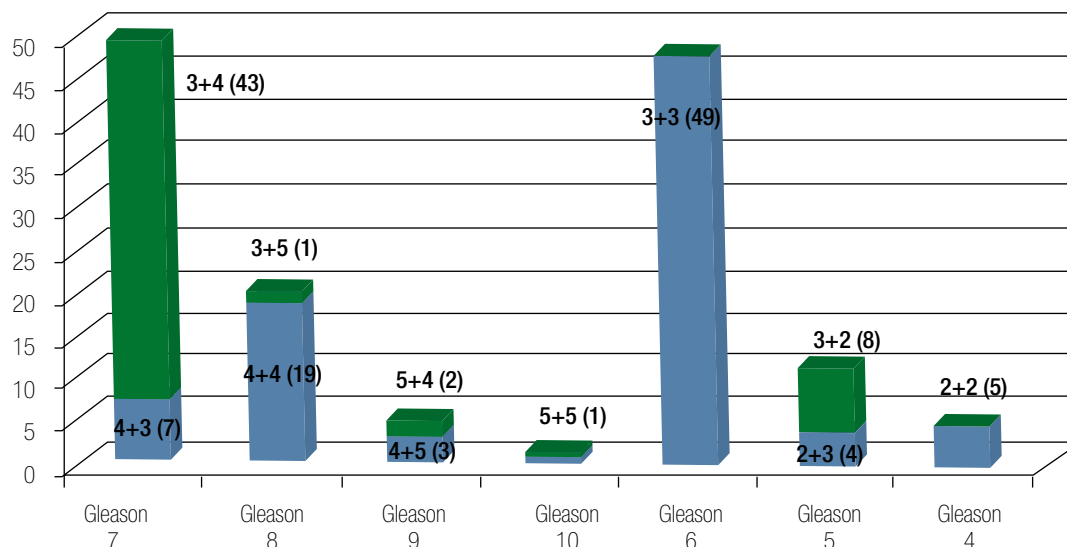


Figura 3 Suma de patrones por Gleason.

la biopsia, tacto rectal sospechoso, volumen prostático por ultrasonido, número de fragmentos de biopsia, complicaciones, datos de inmunohistoquímica y decisión terapéutica en aquellos casos positivos a malignidad.

En un 3.1% (n=5) de estos pacientes, existía algún antecedente hereditario para CaP. El valor promedio de APE fue de 16 ng/mL, con un rango de 2.78 a 100 ng/mL.

El volumen prostático promedio medido por ultrasonido fue de 80.9 ± 42.5 g. El número de fragmentos en promedio fue de 11.45.

En todos los pacientes se realizó tacto rectal previo a la realización de la biopsia. El tacto rectal se clasificó como sospechoso o no sospechoso. En el 24% (n=40) se encontró alguna alteración en el tacto rectal.

Del total de los pacientes en quienes se pudo revisar el expediente (n=163), el 34% mostró un resultado positivo a malignidad. En total, se realizaron 34 estudios de inmunohistoquímica lo que corresponde al 8%. En 18 de los 163 pacientes con información completa se realizó ensayo inmunohistoquímico con P63 y P504s, para determinar el resultado histopatológico definitivo; de éstos, 8 (5%) resultaron compatibles para adenocarcinoma de próstata.

El 69% de los pacientes presentó hematuria posterior a la BTRP, el 2.4% retención urinaria y solamente el 2.9% requirió ser hospitalizado por algún motivo posterior al procedimiento.

En cuanto a la terapéutica de los pacientes con resultado positivo para malignidad, se realizó prostatectomía radical retropúbica en 15% de los pacientes, se inició bloqueo androgénico en 78%, radioterapia en 1.8% y orquiectomía deprivativa en el 5.3%.

Discusión

Hoy en día, la BTRP es el único medio con el que se cuenta para poder hacer el diagnóstico definitivo de CaP. Para llevar a cabo una BTRP, es necesario haber realizado un

tamizaje previo en una población determinada. Actualmente en México, se recomienda la realización de un APE anual y un tacto rectal a partir de los 45-50 años de edad. En otros países, se ha propuesto iniciar a una edad más temprana. Un hombre con un antecedente familiar de CaP tiene 2 a 2.5 veces más riesgo, de presentar CaP durante su vida⁷⁻¹⁰. Si existiera algún antecedente de CaP en familiares de primer grado, se recomienda iniciar este tamizaje desde los 40 años. El promedio de edad en nuestra población fue de 66 ± 9.3 años. El 65% de los CaP se presentan en pacientes mayores de 65 años. En caso de existir una elevación persistente en el APE o una alteración en el tacto rectal, se indica la BTRP. El valor predictivo positivo del tacto rectal, de acuerdo algunos meta-análisis es del 18% a 28%. El uso del APE como método de tamizaje, puede excluir hasta un 20% de casos positivos. Por lo tanto, el uso en conjunto de APE y tacto rectal mejora la tasa de detección. De acuerdo a un estudio realizado en nuestro país en el año 2011, en el cual se realizó BTRP a 145 pacientes, la detección global de cáncer fue del 31%⁷. Roehl, Antenor y Catalana en su trabajo reportaron una incidencia de cáncer en el 29% de los pacientes, a quienes se les realizó BTRP por presentar APE mayor a 4 ng/mL⁸. Otros grandes estudios han reportado un 33% de BTRP positivas en pacientes con APE mayor de 4 ng/mL, y de éstos, una tercera parte presentó un tacto rectal anormal^{11,12}.

En nuestra serie, reportamos un porcentaje muy cercano al de otros estudios con una incidencia de BTRP positivas para CaP del 33.8%.

En el estudio de prevención de CaP o *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), el 23% de hombres con APE entre 3 y 4 ng/mL presentó CaP¹³. Actualmente, en algunos países el punto de corte de APE es de 2.5 ng/dL. En el PCPT, la tasa de detección de CaP por BTRP fue del 16.2%, en aquellos pacientes con APE entre 2.6 y 4.0 ng/mL¹⁴.

El uso del APE continúa siendo de gran valor para poder detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar

un CaP. Una de las limitantes del APE es su relativamente baja especificidad, de 60% a 70%¹⁵⁻¹⁸. Es cierto que un porcentaje importante con antígeno alto no presentará malignidad prostática, y se explicará por factores que condicionan un estado inflamatorio prostático, o bien, por el simple aumento del número de las células del estroma fibromuscular¹⁹. La hiperplasia prostática es la principal causa de aumento de APE seguida por inflamación, trauma y retención urinaria. En nuestro estudio, encontramos que un 60.9% de los pacientes a los que se les realizó BTRP con resultado negativo, presentaban en el estudio histopatológico datos en relación a hiperplasia fibromuscular y a prostatitis crónica en el 22.9%. La prostatitis crónica se define como un estado de inflamación persistente de la glándula prostática, que tiene una duración mayor a 3 meses y que clínicamente, se manifiesta por síntomas urinarios obstructivos bajos, así como dolor mal localizado y usualmente una elevación del APE⁹. La hiperplasia fibromuscular por el contrario, se refiere a un aumento en el número de las células del estroma fibromuscular con la subsecuente elevación del APE, como consecuencia de un aumento en la producción del mismo.

Al comparar nuestros resultados por Gleason con el estudio de Catalana⁸, encontramos que en aquel estudio el Gleason 2 a 4 correspondía al 8%, 69% al Gleason 5 a 6, 19% al Gleason 7 y 4% al Gleason 8 a 10. Nosotros encontramos una distribución diferente siendo un 3.5% para pacientes con Gleason 2 a 4, 43% para Gleason 5 a 6, 35.2% para Gleason 7 y 18% para Gleason 8 a 10. Esta diferencia puede radicar en que el estudio al que nos referimos fue realizado hace 10 años. Actualmente, los patólogos tienen una mayor experiencia en el diagnóstico y clasificación de Gleason. En nuestro estudio encontramos una predominancia de tumores con Gleason de 7, predominando la suma 3+4.

De acuerdo al PCPT, el valor de APE más apropiado para realizar biopsia es de 2.5 ng/mL. En un estudio de 24,000 hombres se encontró el mismo porcentaje de CaP, en el grupo con APE de 2.6 a 4.0, que en aquellos con APE de 4.0 a 10 ng/mL²⁰. Cuando se comparan los cánceres detectados con APE entre 2.6 y 4.0 ng/mL, con aquellos cánceres con APE de 4.0 a 10 ng/mL, se ha observado que los primeros son de menor volumen, igual de significativos y con mayor probabilidad de ser órgano confinados²¹.

A principios del 2012, el *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) realizó una recomendación para que se deje de utilizar el APE como herramienta diagnóstica contra el CaP, declarando que el tamizaje solamente beneficiará a un número muy pequeño de hombres y causará daños en una cantidad mayor. Esta recomendación se basó en los resultados obtenidos en 2 estudios aleatorizados, el *PLCO U.S. Trial (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian)* y el *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC). En ambos estudios, los grupos de tamizaje tuvieron una incidencia mayor de CaP que aquellos que no fueron evaluados con APE, y presentaron una mortalidad muy similar al grupo control. Debido a estos resultados, la USPSTF determinó que la disminución en la mortalidad cáncer específica para CaP no superaba los riesgos y complicaciones del tamizaje y diagnóstico, así como las complicaciones relacionadas al tratamiento para el CaP. El USPSTF determinó al APE con un grado de recomendación D, lo que significa que esta herramienta no debe ser utilizada ya que no ofrece ningún beneficio, o su beneficio no supera los riesgos²²⁻²⁴.

Ante esta recomendación, distintas asociaciones internacionales e investigadores se manifestaron en contra. Argumentan que la USPSTF ha malinterpretado los resultados de estos estudios, debido a la "contaminación" de los resultados que existen en ambos trabajos. Es decir, que han existido importantes sesgos en la selección y metodología de estos estudios, motivo por el cual los resultados no pueden ser tomados como referencia para una determinación tan radical. La comunidad urológica no ha aceptado esta recomendación, ya que en la actualidad no existe ninguna otra herramienta o marcador validado suficientemente sensible y específico, que pueda reemplazar al APE. El bajo costo del APE, lo hace un método de tamizaje adecuado disponible. Es la selección de los pacientes la que debe de ser cuidadosa para evitar un sobrediagnóstico, y en algunos casos para evitar las complicaciones inherentes al tratamiento médico y/o quirúrgico del CaP.

Marcadores como el proPSA y el PCA3 están siendo estudiados y utilizados, con la intención de mejorar las tasas de detección del APE. Algunos estudios han reportado una mayor sensibilidad de proPSA, que la del APE²⁵.

El uso de marcadores de inmunohistoquímica para apoyar el diagnóstico de adenocarcinoma está considerado desde 1998²⁶. Los marcadores más utilizados han sido citoqueratina de alto peso molecular (CKH), citoqueratina 5/6 (CK 5/6), citoqueratina 5 (CK 5), citoqueratina 14 (CK 14) y proteína 63 (p63). Estos marcadores destacan la presencia de células basales en las glándulas benignas y su ausencia en las glándulas sospechosas, lo que apoya su naturaleza maligna. Pueden usarse solos o en tinción doble o triple. La sobreexpresión de racemasa (racemas α -metilacil-CoA [AMACR], P504S) es una característica de los adenocarcinomas de próstata, y su expresión es igualmente un fuerte indicador de malignidad. El 80% de los adenocarcinomas en biopsia dan positividad, sin embargo, puede ser positiva en glándulas benignas. Por otra parte, la falta de positividad a p63 no es un dato definitivo, ya que entre 5% y 23% de las glándulas benignas pueden mostrar negatividad y algunos adenocarcinomas pueden tener positividad a CKH y p63²⁷. El apoyo de la inmunohistoquímica implica hacer correlación con las características histológicas de las glándulas anormales, así como de la información clínica²⁷⁻²⁹.

Por lo tanto, es importante que el urólogo esté totalmente familiarizado con las distintas opciones terapéuticas que existen en la actualidad para el manejo del CaP, y de la misma manera tenga criterio suficiente para identificar aquellos casos en cuales los beneficios del diagnóstico y del tratamiento, superarán los riesgos y complicaciones posterior a un diagnóstico positivo para CaP.

Conclusión

El uso del APE como método de tamizaje en la población masculina continúa siendo una herramienta sumamente útil para el diagnóstico de CaP. La realización de BTRP en pacientes con datos sugestivos o sospechosos de CaP, podrá ofrecer el diagnóstico definitivo en un tercio de estos pacientes aproximadamente. Hoy en día, la BTRP es el método definitivo para el diagnóstico de CaP. Es importante conocer los datos de detección de CaP de cada institución, para tener un mejor seguimiento del comportamiento del CaP a

nivel nacional. En nuestro país, el APE junto con el tacto rectal continúan siendo los principales elementos para solicitar una BTRP y con ello, detectar el CaP.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Consultado el 29 de marzo de 2013. www.sinais.salud.gob.mx.
- Margreiter M, Sangelberger A, Valimberti E, et al. Biomarkers for early prostate cancer detection. *Minerva Urol Nefrol* 2008;60(1):51-60.
- 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(18):1452-1455.
- Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA, et al. Use of percentage of free prostate specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 1999;54(2):220-224.
- Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, et al. PSA, PSA density, PSA density of transitional zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999;54(3):517-522.
- Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 2000;56(6):1000-1006.
- Carral-Valdéz RA, Hernández-González M, Carrasco-Gutiérrez R, et al. Diagnóstico de cáncer de próstata con biopsia guiada por ultrasonido transrectal con 12 fragmentos. Estudio comparativo entre dos regiones topográficas de la zona periférica. *Rev Mex Urol* 2011;71(2):68-74.
- Roehl Kimberly A, Antenor Jo Ann V, Catalona William J. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167(6):2435-2439.
- Sharp VJ, Takacs EB. Prostatitis: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82(4):397-406.
- Chen YC, Page JH, Chen R, et al. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate* 2008;68(14):1582-1591.
- 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.
- Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM, et al. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology* 2002;59(2):261-265.
- Porter MP, Stanford JL, Lange PH. The distribution of serum prostate-specific antigen levels among American men: implications for prostate cancer prevalence and screening. *Prostate* 2006;66(10):1044-1051.
- Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, et al. Use of 2.6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol* 2005;174(6):2154-2157.
- Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):207-222.
- Schwartz K, Deschere B, Xu J. Screening for prostate cancer: Who and how often? *J Fam Pract* 2005;54(7):586-596.
- US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137(11):915-916.
- American Urological Association. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(2):267-272.
- Miser WF. Cancer screening in the primary care setting. *Prim Care* 2007;34(1):137-167.
- Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1732-1736.
- Amling CL, Catalona WJ, Klein EA. Deciding whom to biopsy. *Urol Oncol* 2010;28(5):542-545.
- Chou R, Crosswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(11):762-771.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. PLCO Project Team. Prostate Cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer trial: mortality results after 13 years of follow up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125-132.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Prostate cancer mortality at 11 years of follow up. *N Engl J Med* 2012;366(11):981-990.
- Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183(4):1355-1359.
- Helpap B. Differential diagnosis of glandular proliferations in the prostate. A conventional and immunohistochemical approach. *Virchows Arch* 1998;433(5):397-405.
- Epstein JI. Diagnosis of limited adenocarcinoma of the prostate. *Histopathology* 2012;60(1):28-40.
- Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diagn Pathol* 2005;22(1):88-104.
- Abrahams NA, Ormsby AH, Brainard J. Validation of cytokeratin 5 / 6 as an effective substitute for keratin 903 in the differentiation of benign from malignant glands in prostate needle biopsies. *Histopathology* 2002;41(1):35-41.