



Prostate-specific antigen (PSA) cutoff for improves clinical judgment before the decision to repeat prostate biopsy.

**Kittinukulkit A. M.D., Kanjanapayak B. M.D.,
Chaypan N. M.D., Lamthong S. M.D.,
Reungpoka P. M.D., Pangkul A. M.D.**

Abstract

The purpose of the study to determine the PSA level of patients who positive repeat transrectal ultrasound biopsy (TRUS Bx) prostate that higher or no higher than the PSA level of patients who negative repeat TRUS Bx prostate. To defined the optimal level of PSA for improve clinical judgment before the decision to repeat prostate biopsy.

We reviewed prospectively gathered data that the PSA level of 37 patients who repeat TRUS Bx performed at our institution for compared the PSA level between positive and negative repeat biopsy groups. If significantly higher of PSA level in positive repeat biopsy group, the cutoff of PSA level were evaluated.

Mean of PSA level of positive and negative repeat Bx group was 11.11 and 7.76 ng/ml, respectively and significantly higher in positive repeat Bx group. Cutoff PSA at 9 ng/ml gave the high sensitivity and positive predictive value to predicted outcome of repeat TRUS Bx prostate and gave the acceptable false positive and false negative rate.

In practice, the cutoff PSA will increase chance to detect early prostate cancer and still give the acceptable unnecessary repeat biopsy.

Key words: PSA, repeat TRUS Bx prostate

ระดับของ Prostatic specific antigen ที่เหมาะสม เพื่อช่วยตัดสินใจในการเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำ

อนุรักษ กิตติบุญกุลกิจ พ.บ.* สมเกียรติ แผลมทอง พ.บ.**
 ภัณฑิต กาญจนพยับ พ.บ.** พูนเกียรติ เรืองโกศา พ.บ.**
 นพพร เชยพันธุ์ พ.บ.** เอกลักษณ์ แผ่่งกุล พ.บ.**

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาค่า prostatic specific antigen (PSA) ที่เหมาะสมในการช่วยแพทย์ตัดสินใจเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำ ในกรณีที่การเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากครั้งแรกไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก

ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2550 โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้เจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากในครั้งแรกด้วยข้อบ่งชี้ คือ มีค่า PSA สูงผิดปกติ แต่ผลการเจาะชิ้นเนื้อให้ผลเป็นลบ และพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อซ้ำอีกครั้ง ถ้าพบว่าค่าเฉลี่ยของ PSA ของผู้ป่วยที่ผลการเจาะชิ้นเนื้อครั้งที่ 2 พบมะเร็งต่อมลูกหมากมากกว่าค่าเฉลี่ยของ PSA ของผู้ป่วยที่ผลการเจาะชิ้นเนื้อครั้งที่ 2 ไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมากอย่างมีนัยสำคัญ ก็จะคำนวณหาระดับ PSA ที่เหมาะสมทำให้เกิดความคุ้มค่าที่จะเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำอีกครั้ง

ค่าเฉลี่ยของ PSA ของผู้ป่วยที่เจาะชิ้นเนื้อซ้ำแล้วพบ และไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็น 11.11 และ 7.76 ng/ml ตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ จึงได้คำนวณหา PSA ที่เหมาะสมในการทำนายผลการเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำ พบว่าค่า PSA ที่ 9 ng/ml มีความเหมาะสมที่สุด

ดังนั้น การเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากด้วยข้อบ่งชี้ คือ มีค่า PSA สูงผิดปกติ ถ้าไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมากจากการเจาะครั้งแรก และ PSA มากกว่า 9 ng/ml ก็ควรเจาะชิ้นเนื้อซ้ำอีกครั้ง ซึ่งเป็นการเพิ่มโอกาสการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะแรก โดยอัตราการเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำโดยไม่จำเป็น ยังอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้

* แพทย์ประจำบ้านศัลยศาสตร์ยูโรวิทยา ชั้นปีที่ 4

** หน่วยศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



บทนำ

ในปัจจุบันพบว่ามะเร็งต่อมลูกหมากพบมากเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งในชายทั่วโลก แม้จะพบน้อยในชาวเอเชีย เมื่อเทียบกับชนชาติผิวขาว แต่ก็พบว่าอัตราการตายจากโรคนี้นั้นเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ การรักษาให้ได้ผลที่ดีต้องอาศัยการวินิจฉัยได้ในระยะเริ่มแรก โดยพิจารณาจาก serum prostate-specific antigen (PSA) level และการตรวจทางทวารหนัก

ค่า PSA ผิดปกติเป็นข้อบ่งชี้หนึ่งในการทำ prostate biopsy (Bx) และแนะนำให้ทำ Bx ชั่วในผู้ป่วยที่ Bx ครั้งแรกไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก แต่ยังคงมีความสงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่าจำนวนการ Bx ชั่วอย่างมาก อัตราการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมาก ในการ Bx แต่ละครั้งจะยิ่งลดลง

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นโรคที่มีการดำเนินโรคช้า และการรักษาจะได้ผลดีที่สุดในช่วง organ confine disease เท่านั้น มีข้อมูลบอกจำนวนผู้ป่วยที่เป็น organ confine disease ในช่วง PSA ต่างๆ พบว่าสองในสามของผู้ป่วยที่ PSA อยู่ระหว่าง 4-10 ng/mL เป็นระยะ organ confine disease, มากกว่า 50% ของผู้ป่วยที่ PSA > 10 ng/mL มี cancer ออกนอก prostate แล้ว และถ้า PSA > 20 ng/mL พบว่าเกือบ 20% ที่มีการกระจายไป pelvic lymph node แล้ว[1] และในเรื่องอัตราการดำเนินโรค พบว่าค่าเฉลี่ยของ PSA doubling times (PSA DT) เป็น 7 ปี แต่มี 21% ที่ PSA DT < 3 ปี[2], พบว่าถ้า PSA DT < 2 ปี มีโอกาสสูงที่จะเป็น advanced disease และ 12.9% มี grade progression ที่เวลา 2-3 ปี[3] จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ stage และ grade เปลี่ยนไปเมื่อเวลาผ่านไป 2-3 ปี ดังนั้นการตรวจพบโรคได้อย่างรวดเร็วและพิจารณาแนวทางการรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแรกจึงมีความสำคัญอย่างมาก นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนการทำ Bx ชั่วเป็นครั้งที่ 2 ว่ายังสามารถตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากในอัตราที่สูงกว่าการ Bx ในครั้งที่ 3 และ 4 อย่างมาก[4] และพบว่า grade และ stage สูงกว่าการ Bx ครั้งที่ 3 และ 4 ด้วย การ Bx ชั่วเป็นครั้งที่ 2 จึงมีเหตุผลสมควรทำ

ในทางปฏิบัติมักจะรอดูการเปลี่ยนแปลงของ PSA ที่ระยะ 6-12 เดือน ก่อนตัดสินใจทำ Bx ชั่ว แต่ถ้าค่า PSA สูงมาก (หรือมีข้อมูลที่ทำให้สงสัยมาก) ก็อาจตัดสินใจ Bx ชั่วอีกครั้ง เพื่อที่จะได้ตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะแรก และสามารถรักษาได้ผลดีที่สุด PSA สูงเท่าใด และเวลา

ใดที่เหมาะสมในการทำ Bx ชั่ว ยังคงไม่ชัดเจน ที่แผนกศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จะทำ transrectal ultrasound biopsy (TRUS Bx) โดย biopsy 8 ตำแหน่ง เป็นอย่างน้อยสำหรับผู้ป่วยที่ PSA สูงผิดปกติ ซึ่งจะได้ชิ้นเนื้อจาก transition zone รวมทั้งส่วน lateral และ anterior horn ของ peripheral zone ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ PSA สูงมาก หรือมีความสงสัยมากกว่าจะมีมะเร็งต่อมลูกหมากก็จะ Bx ชั่ว โดยทำ extended sextant biopsy (รวมตำแหน่ง transition zone และ ส่วน lateral และ anterior horn ของ peripheral zone ด้วย รวมทั้งหมด 12 ตำแหน่ง) เพื่อจะได้มีโอกาสตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากได้มากขึ้น จึงได้ออกแบบงานวิจัย โดยทำ Bx ชั่ว เป็นแบบ extended sextant biopsy ห่างจากการ Bx ครั้งแรก ประมาณ 6 สัปดาห์[4] เพื่อหาระดับ PSA ที่เหมาะสม สามารถทำนายผลการทำ Bx ชั่ว ในช่วงเวลา 6 สัปดาห์ หลังจาก Bx ครั้งแรก ได้ดีที่สุด

ผู้ป่วยและวิธีดำเนินการ

การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากผู้ป่วย 37 คน มีอายุเฉลี่ย 66.47 ปี (SD =5.758) ซึ่งมารับบริการที่แผนกศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และเคยได้รับการ Bx มาแล้ว 1 ครั้ง (8 ตำแหน่งเป็นอย่างน้อย) โดยข้อบ่งชี้คือ มีค่า PSA สูงผิดปกติ โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกดังนี้

Inclusion criteria:

1. ผลการ Bx ในครั้งแรกเป็น Benign หรือ high grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) หรือ atypical small acinar proliferation (ASAP)
2. ไม่มีรายงานว่าพบ prostatitis จากผลการเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากในครั้งแรก

Exclusion criteria:

1. มีประวัติใช้ยา Finasteride
2. ตรวจทางทวารหนักพบก้อนเนื้อผิดปกติที่ต่อมลูกหมาก
3. ค่า PSA ก่อนการเจาะชิ้นเนื้อครั้งที่ 2 ต่ำกว่า 10 ng/mL และไม่มีข้อบ่งชี้อื่น

สำหรับการเจาะชิ้นเนื้อ [base on PSA thresholds, Molecular forms of PSA (%f PSA cutoff at 18%)]

4. ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ

5. มีความผิดปกติเกี่ยวกับเลือด การแข็งตัวของเลือด และโรคตับแข็ง

ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้เจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากอีกครั้ง ผลดี ผลเสีย แนวทางการดูแล หลังจากทราบผลชิ้นเนื้อแล้ว และทำการเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำ ห่างจากครั้งแรกประมาณ 6 สัปดาห์(โดยถือว่าระยะเวลาที่ ถ้ามีมะเร็งต่อมลูกหมากอยู่จริงจะยังไม่โตขึ้นจากเดิม) ในการเจาะชิ้นเนื้อครั้งที่ 2 จะเจาะชิ้นเนื้อ 12 ตำแหน่ง ดังนี้

- parasagittal loci 2 ตำแหน่ง
- lateral mid-prostate and base[5] 2 ตำแหน่ง
- anterior apex(6) 1 ตำแหน่ง
- transition zones[7,8] 1 ตำแหน่ง

รวม 2 ข้าง ได้ชิ้นเนื้อ 12 ชิ้น

แล้วแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามผลชิ้นเนื้อจากการเจาะชิ้นเนื้อครั้งที่ 2 คือพบหรือไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก แล้วนำค่า PSA ก่อนการ Bx ครั้งแรกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มาวิเคราะห์ว่ามีความสัมพันธ์กับผล Bx ครั้งที่ 2 หรือไม่

ผลการศึกษา

ข้อมูลจากผู้ป่วย 37 คน ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่พบและไม่พบ มะเร็งต่อมลูกหมากจากการทำ Bx ซ้ำ ได้แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ตามตารางที่ 1 นำค่า PSA ก่อนการ Bx ครั้งแรก มาคำนวณค่า mean และ SD ตามตารางที่ 2

นำจำนวนผู้ป่วย, mean และ SD มาคำนวณค่า t ได้ $t = 3.5$ ซึ่งมี degree of freedom เป็น $np + nn - 2$ เท่ากับ 35 จะได้ค่า $p < 0.0025$

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

		กลุ่มที่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก จากการ Bx ซ้ำ 14 คน	กลุ่มที่ไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก จากการ Bx ซ้ำ 23 คน
age	Mean	67.25	66.043
	SD	7.23	5.465
จำนวนวันระหว่างการ Bx	Mean	85.5	102.2
	SD	43.566	61.63
การเปลี่ยนแปลงของ PSA	Mean	-0.045	1.149
	SD	2.095	2.856

สรุปได้ว่า โดยเฉลี่ยแล้วค่า PSA ก่อนการทำ Bx ครั้งแรกของผู้ป่วยในกลุ่มที่ Bx ครั้งที่ 2 แล้วพบมะเร็งต่อมลูกหมากสูงกว่าในกลุ่มที่ Bx ครั้งที่ 2 แล้วไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก

วิเคราะห์ข้อมูลและวิจารณ์

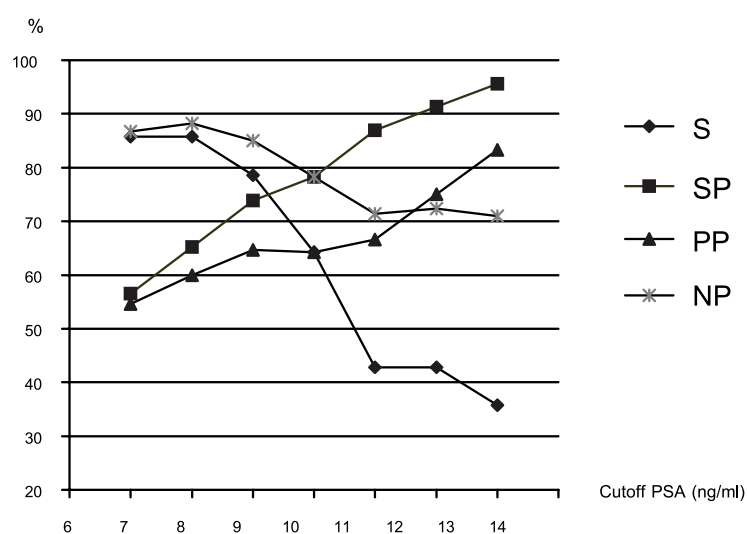
ขั้นตอนการเก็บข้อมูลได้กำหนดไว้ว่าจะตรวจ PSA และ Bx ที่ 6 สัปดาห์ หลังจากการ Bx ครั้งแรก แต่ในทางปฏิบัติต้องคำนึงถึงความสะดวก และการยอมรับจากผู้ป่วยด้วย พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่ต้องการเลื่อนการ Bx ออกไปเป็น 3-4 เดือน ทำให้ระยะห่างระหว่างการตรวจ PSA และการ Bx แตกต่างกัน chez ผู้ป่วยแต่ละคน

ในการคำนวณหาความสัมพันธ์ของ PSA และผลการ Bx ครั้งที่ 2 จะใช้ค่า PSA ก่อนการ Bx ครั้งแรกมาคำนวณ เนื่องจากงานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง PSA ก่อนการ Bx ครั้งแรก และผลการ Bx ครั้งที่ 2 หากพบว่ามีความสัมพันธ์กันตามสมมุติฐาน ก็สามารถนำผลการวิจัยนี้มาใช้จริงได้ คือตัดสินใจ Bx ครั้งที่ 2 โดยพิจารณาจากค่า PSA ก่อนการ Bx ครั้งแรก เพื่อลดขั้นตอน ลดค่าใช้จ่าย และทำให้การตรวจ PSA 1 ครั้งมี sensitivity เพิ่มขึ้น หรือเป็นการเพิ่มคุณค่าของการเจาะ PSA 1 ครั้ง

จากผลการศึกษาพบว่า ค่า PSA ก่อนการทำ Bx ครั้งแรกของผู้ป่วยในกลุ่มที่ Bx ครั้งที่ 2 แล้วพบมะเร็งต่อมลูกหมากสูงกว่า ในกลุ่มที่ Bx ครั้งที่ 2 แล้วไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก จึงได้ทดลองหาค่า cutoff ของ PSA ที่จะช่วยเพิ่มโอกาสการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมาก เมื่อกำหนด cutoff ของ PSA ที่ค่าต่างๆ แล้วคำนวณ sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value แสดงตามรูปที่ 1

ตารางที่ 2 แสดงค่า PSA ก่อนการทำ TRUS Bx ครั้งแรก ของคนไข้ทั้งสองกลุ่ม

	กลุ่มที่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก จากการ Bx ช้ำ 14 คน	กลุ่มที่ไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมาก จากการ Bx ช้ำ 23 คน
PSA ก่อน Bx ครั้งแรก (ng/ml)	13.23	5.71 6.22
	6.25	6.95 11.79
	9.16	8.82 7.5
	10.4	4.55 4.93
	14.48	10.93 5.98
	10.82	8.2 6.59
	5.81	10.6 7.27
	12.3	9.49 6.1
	17.24	6.41 6.43
	10.75	6.1
	13.9	5.39
	9.56	6.34
	13.42	12.98
	8.23	13.15
Mean	11.11	7.76
SD	3.22	2.54



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงค่า sensitivity(S), specificity(SP), positive predictive value(PP) และ negative predictive value(NP) เมื่อกำหนด cutoff PSA ที่ค่าต่างๆ

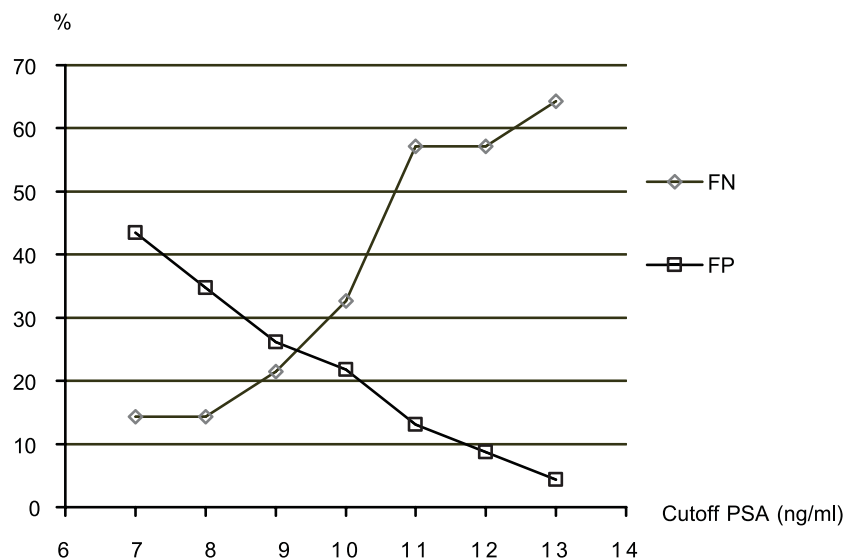
ในการกำหนด cutoff ของ PSA ที่เหมาะสมในการทำนายโอกาสการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมาก เมื่อทำ Bx จำเป็นต้องเป็นค่า PSA ที่ให้ sensitivity และ positive predictive value สูงทั้งคู่ จากแผนภูมิจะเห็นว่า sensitivity สูงขึ้นเมื่อกำหนด cutoff PSA น้อยลง จนเริ่มคงที่เมื่อ PSA ต่ำกว่า 9 ng/ml ส่วนค่า positive predictive value มีค่ามากกว่า 54% เมื่อกำหนด cutoff PSA ที่ 7 ng/ml แล้วค่อยๆ สูงขึ้นเรื่อยๆ เมื่อกำหนด cutoff PSA สูงขึ้น แสดงว่า cutoff PSA แต่ละค่า จะให้ positive predictive value ที่สูงขึ้นเรื่อยๆ แต่ sensitivity จะลดลงชัดเจน ถ้า cutoff PSA ต่ำกว่า 9 ng/ml ดังนั้น ค่า cutoff PSA ที่เหมาะสมที่สุด คือ 9 ng/ml ซึ่งให้ sensitivity และ positive predictive value สูงทั้งคู่

สิ่งที่ต้องพิจารณาอีก 2 อย่าง คือ โอกาสเกิดความผิดพลาดเมื่อนำค่า cutoff ไปใช้ หรือ false negative rate และโอกาสที่จะทำ Bx จำเป็นโดยไม่จำเป็นเมื่อนำค่า cutoff ไปใช้ ซึ่งก็คือ false positive rate เมื่อกำหนด cutoff PSA ที่ค่าต่างๆ จะได้ false negative rate และ false positive rate แสดงตามรูปที่ 2

จากแผนภูมิจะเห็นว่า ค่า false negative rate และ

false positive rate ที่ยอมรับได้ คือ cutoff PSA ที่ 9 ng/ml เพราะถ้ากำหนด cutoff PSA ที่ 8 จะได้ค่า false positive rate เท่ากับ 34.78% หมายความว่า มีผู้ป่วย 34% ที่ได้ทำ Bx จำเป็นโดยไม่จำเป็น และถ้ากำหนด cutoff PSA ที่ 10 จะได้ค่า false negative rate เป็น 32.71% หมายความว่า มีผู้ป่วย 32% ที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากและควรได้รับการรักษา แต่กลับไม่ได้รับโอกาสในการรักษา เพราะมีค่า PSA ก่อนการ Bx ครั้งแรกน้อยกว่า 10 ng/ml ดังนั้น cutoff PSA ที่ 9 ng/ml จึงเป็นค่าที่เหมาะสมที่สุด

เนื่องจากมีความพยายามที่จะตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากให้ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ซึ่งพบว่า PSA ให้อัตราการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากสูงกว่าการตรวจทางทวารหนัก และยังพบว่ามะเร็งต่อมลูกหมากที่ตรวจพบด้วย PSA จะให้ผลทางพยาธิวิทยาที่ดีกว่าการตรวจพบด้วยวิธีอื่น ในการใช้ค่า PSA ทำนายโอกาสการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากจะได้ positive predictive value สูงกว่าการตรวจทางทวารหนัก และการทำ TRUS พบว่าที่ PSA 4-10 ng/ml จะมี positive predictive value ที่ 12%-32% และเป็น 60%-80% เมื่อ PSA เป็น 10-20 ng/ml นั่นคือ PSA สามารถให้ทั้ง sensitivity ที่ดี และให้ positive predictive value ได้สูง



รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงค่า false negative rate(FN) และ false positive rate(FP) เมื่อกำหนด cutoff PSA ที่ค่าต่างๆ



กว่าการตรวจด้วยวิธีอื่น ในงานวิจัยนี้ เมื่อนำค่า cutoff PSA มาใช้ทำนายผลการทำ Bx ซ้ำ โดยดูจากค่า PSA ก่อนการทำ Bx ครั้งแรก เพื่อให้สามารถตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากได้รวดเร็ว และสามารถให้การรักษาดังแต่ในระยะแรก นั่นคือ เมื่อนำ PSA cutoff มาใช้ทำนายผลการทำ Bx ซ้ำ จะทำให้การตรวจ PSA 1 ครั้ง มีคุณค่ามากขึ้น

สิ่งที่ควรพิจารณาร่วมกันคือความคุ้มค่าและความเสี่ยง เมื่อนำค่า PSA cutoff ที่ 9 ng/ml ไปใช้จริง ซึ่งต้องพิจารณาตามความเหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละราย

สรุป

ดังนั้น การเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมาก 8 ตำแหน่ง ด้วยข้อบ่งชี้ คือ มีค่า PSA สูงผิดปกติ ถ้าไม่พบมะเร็งต่อมลูกหมากจากการเจาะครั้งแรก และ PSA มากกว่า 9 ng/ml การเจาะชิ้นเนื้อซ้ำอีกครั้ง ด้วยวิธี extended sextant biopsy (เจาะชิ้นเนื้อ 12 ตำแหน่ง) ที่ 6 สัปดาห์[4] หลังจากการเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากครั้งแรกสามารถเพิ่มโอกาสการตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากในระยะแรก โดยอัตราการเจาะชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากซ้ำโดยไม่จำเป็น ยังอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้

References

1. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. **JAMA** 1997; 277(18): 1445-51.
2. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. **J Urol** 2002; 167(4): 1664-69.
3. Epstein JI, Walsh PC, Carter HB. Dedifferentiation of prostate cancer grade with time in men followed expectantly for stage T1c disease. **J Urol** 2001; 166(5): 1688-91.
4. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. **J Urol** 2001; 166(3): 856-60.
5. Presti JC, 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(1): 179-80.
6. Meng MV, Franks JH, Presti JC Jr, Shinohara K. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. **Urol Oncol** 2003; 21(5): 361-5.
7. Mazal PR, Haitel A, Windischberger C, Djavan B, Sedivy R, Moser E, et al. Spatial distribution of prostate cancers undetected on initial needle biopsies. **Eur Urol** 2001; 39(6): 662-8.
8. National Comprehensive, 2004. National Comprehensive Cancer Network, 2004. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf