

Historia de la biopsia prostática

History of Prostate Biopsy

Tristán Dellavedova

Médico del centro privado urológico FUCDIM (Fundación Urológica Córdoba para la Docencia e Investigación Médica), Córdoba, Argentina.

En 1950 el cáncer de próstata ocurría en el 20% de los hombres mayores de 55 años de edad, y constituía la causa de muerte en el 5% de los hombres caucásicos de más de 50 años de edad¹ (Huggins y Johnson, 1947). Representaba el 90% de todos los tumores en hombres y el 63% de neoplasias genitourinarias; aproximadamente del 5% al 10% se diagnosticaba tempranamente para permitir ser operados con posibilidad de curación² (Kaufman y colaboradores, 1954).

Afortunadamente, estas cifras se han modificado, pero sigue estando claro que el diagnóstico oportuno en tumores prostáticos es de capital importancia para iniciar tratamiento y mejorar el pronóstico. Este diagnóstico se basa en el examen histopatológico de tejido prostático obtenido por biopsia guiada por ecografía transrectal³ (Heidenreich y colaboradores, 2010). Esta modalidad diagnóstica ha sido descrita desde mediados de 1980, pero antes existían otros métodos para obtener material prostático.

En 1922, Barringer propuso la biopsia transperineal con aguja, por las ventajas de poder efectuarse como procedimiento ambulatorio. Adoptó la técnica de Martin y Ellis de obtener tejido por punción, y lo hacía con una aguja que obtenía un *punch*. Consiguió obtener tejido prostático en 16 de 33 pacientes, pero no logró mayor difusión de su técnica⁴ (Barringer, 1922).

En 1926 surgió la biopsia transperineal abierta, en su momento considerada la técnica más exacta. Se indicaba a pacientes en quienes se pensaba realizar posteriormente la prostatectomía curativa. La técnica descrita por Young y Davis implicaba la escisión amplia y profunda del tejido sospechoso por palpación, con posterior cierre con puntos del remanente prostático⁵ (Young y Davis, 1926). Existían riesgos de incontinencia y disfunción sexual, requería anestesia general y una semana de hospitalización⁶ (Peirson y Nickerson, 1943).

En 1930, Ferguson retomó la técnica por punción transperineal con aguja y aspiración pero guiada digitalmente a través del recto, y reportó a 280 pacientes con biopsia aspirativa con aguja 18 Gauge, que obtenía tejido adecuado en un 78% a un 86% de los casos, mejorando notablemente los resultados de Barringer⁷ (Ferguson, 1930). Publicaciones posteriores del mismo autor proponían este método para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata⁸ (Ferguson, 1937).

En 1960, Parry y Finelli describieron un método modificado que era más exitoso, estabilizando la glándula digitalmente al momento de las tomas, con mejores resultados⁹ (Parry y Finelli, 1960).

Kaufman y colaboradores utilizaban la misma técnica y recomendaban que en caso de resultado negativo se podía repetir o se podía realizar por vía perineal abierta para extraer más material² (Kaufman y colaboradores, 1954).

Ya en 1937, Astraldi es reconocido por efectuar la primera biopsia transrectal, pero no logra mayor difusión en su momento¹⁰ (Astraldi, 1937). Recién a partir de 1950 se renueva el interés por esta vía, que ofrecía mayor exactitud diagnóstica al biopsiar un nódulo en comparación con la vía transperineal¹¹ (Barnes y Emery, 1959).

Propugnando la misma vía, Grabstald y Elliot promovieron la biopsia abierta por vía transrectal, a través de una proctotomía, con la ventaja de que permitía un mejor acceso a la porción posterior de la próstata, la más involucrada en el cáncer, y permitía tomar mejores muestras¹² (Grabstald y Elliot, 1953). La desventaja era que la cirugía retropúbica posterior resultaba dificultosa, y se comunicaba la presencia de fistulas rectouretrales¹³ (Grabstald, 1965).

La biopsia transuretral fue otra vía que se describió, pero requería anestesia general y hospitalización. Se la proponía para realizar biopsias extensas y en tumores avanzados^{13,14} (Grabstald, 1965; Denton y colaboradores, 1967). Más recientemente, en 1996, Seaman y colaboradores redefinieron su uso clínico en pacientes sin recto¹⁵ (Seaman y colaboradores, 1996).

Las biopsias se continuaron realizando dígito-guiadas hasta el desarrollo de la ecografía transrectal. Takahashi y Ouchi fueron los primeros en describirla para evaluar la próstata, pero las imágenes no eran lo suficientemente buenas como para difundir su uso clínico¹⁶ (Takahashi y Ouchi, 1963). Fueron Watanabe y colaboradores los primeros que obtuvieron las primeras imágenes prostáticas con utilidad clínica, utilizando un transductor de 3,5 MHz, aunque eran de calidad subóptima¹⁷ (Watanabe y colaboradores, 1974). En esa misma época, en 1968, McNeal presentaba su distribución de la próstata en 3 zonas, estudio que venía realizando durante 20 años^{18,19} (McNeal, 1968; McNeal y colaboradores, 1988). Recién en la década de 1980, y debido a los avances tecnológicos, se desarrolló un transductor de 7 MHz, y con mejor conocimiento de la anatomía ecográfica de la próstata, se consiguió su verdadero uso clínico²⁰ (Yeo y colaboradores, 2011).

En 1981 se describió la biopsia transperineal guiada por ecografía transrectal²¹ (Holm y colaboradores, 1981), combinando los beneficios de ambos métodos, aunque en dicha época era el auge de la vía transrectal y no tuvo mayor difusión.

En coincidencia con los avances técnicos de la década del 1980, apareció en esos años el uso clínico y la difusión inicial del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA). Esto significó un cambio fundamental, ya que hasta el momento sólo se biopsiaban, por distintas vías, áreas sospechosas, por tacto o por ecografía, mientras que el PSA detectó a pacientes en riesgo de cáncer de próstata y no necesariamente con alteraciones observadas al tacto rectal²² (Catalona y colaboradores, 1991).

Quienes interpretaron este cambio de paradigma y lo llevaron a la práctica fueron, en 1989, Hodge y colaboradores: desarrollaron la biopsia prostática transrectal ecoguiada sextante, que fue el primer método sistemático de tomas de biopsia, por ello se instaló como *gold standard*, y lo fue durante muchos años. En realidad, en ese año Hodge y colaboradores publicaron dos artículos en el *Journal of Urology*, el primero se refería al muestreo de anomalías a la palpación, que correlacionaron en el 90% de los casos con áreas hipoeoicas al ultrasonido²³ (Hodge y colaboradores, 1989a). Tomaban, además, biopsias adicionales de áreas isoecoicas de zona central y periférica, pero no las realizaban de forma sistemática, aunque eran positivas en el 66% de los casos.

La segunda publicación fue el verdadero hito histórico, que marcó el inicio de la era moderna de la biopsia prostática por aguja²⁴ (Hodge y colaboradores, 1989b). Hodge y colaboradores compararon sus informes recientes con los resultados de muestras tomadas de forma sistemática; incluyeron 6 tomas bilaterales de ubicación parasagital, en base, zona media y ápex, además de biopsiar lesiones hipoeoicas sospechosas. En esta modalidad, detectaron un 9% más de tumores que en su trabajo anterior. Estos resultados impulsaron el cambio de paradigma de biopsiar lesiones sospechosas a un muestreo sistemático y metódico de la glándula bajo guía ecográfica transrectal para la correcta guía de la aguja.

El protocolo de Hodge y colaboradores de biopsia sextante sistemática se convirtió rápidamente en el *gold standard* y por muchos años, en una era en la que valores séricos elevados de PSA constituían una indicación aceptable de biopsia independientemente de los hallazgos obtenidos a partir del examen rectal.

Desde entonces fueron surgiendo y proponiéndose modificaciones, pero siempre a partir del muestreo sistemático introducido por Hodge y colaboradores.

En 1995, Stamey propuso la biopsia sextante modificada, que realizaba tomas más laterales, incluyendo más muestras de zona periférica y cuernos laterales, y aumentando la detección en un 14,6%²⁵ (Stamey, 1995).

En 1997, Epstein y colaboradores desafiaron el esquema de Hodge y colaboradores al realizar biopsias sextantes *in vitro* a 193 piezas de prostatectomía, encontrando que de un 20% a un 30% de los tumores no eran detectados por el esquema sextante²⁶ (Epstein y colaboradores, 1997).

Ese mismo año, Eskew y colaboradores propusieron la "biopsia sistemática de 5 regiones", de 13 tomas. Incluía las tomas sextantes de Hodge y colaboradores, 2 tomas de ubicación más externa de cada lado y 3 de línea media. Posteriormente, fueron 3 tomas las laterales en lugar de 2 tomas, llegando a 15 tomas, y si la glándula era mayor a 50 gramos se tomaba un cilindro más de cada región, alcanzando un total de 18 cilindros. Con resultados de detección superiores, demostraron que en el 35% de los tumores el diagnóstico se lograba por las 5 tomas extras y no por las del esquema sextante. Además, comunicaron que el 88% de los casos de cáncer se encontraban en zona periférica y el 12% en la central^{27,28} (Eskew y colaboradores, 1997, 1998).

En 1995, Uzzo y colaboradores fueron los primeros en hacer referencia a la relación inversa entre tamaño prostático y la posibilidad de detectar tumor en la biopsia. Con la biopsia sextante, obtuvieron el 23% de detección si la glándula era ≥ 50 gramos, mientras que se elevó al 38% si era menor a 50 gramos²⁹. Posteriormente, Karakiewicz y colaboradores en 1997³⁰ y Vashi y colaboradores en 1998³¹ presentaron similares resultados. En 2002, Applewhite y colaboradores, con el esquema de Eskew y colaboradores de 5 regiones, detectaron tumor en el 50% de los casos si la próstata era menor a 30 gramos, el 41% de detección entre 30 gramos y 50 gramos, y disminuyó al 31% si era mayor a 50 gramos³². Es evidente que el aumento de tamaño a expensas de la porción adenomatosa, además de dificultar la detección del cáncer por el crecimiento de la glándula, distorsiona la anatomía. Por esto es

que las tomas *standard* se consideraron insuficientes para próstatas de gran tamaño.

Esto llevó a comenzar a obtener más tomas de biopsia, con el consiguiente mayor malestar para el paciente; del 65% al 90% refería disconfort, y esto era más evidente con un mayor número de tomas³³ (Clements y colaboradores, 1993). En 1996, Nash y colaboradores presentaron, en otro trabajo pionero, efectivo alivio del dolor con la infiltración con anestesia local con lidocaína al 1% para bloqueo de los nervios periprostáticos. Esto permitió aumentar el número de tomas y mejorar los resultados³⁴ (Nash y colaboradores, 1996).

En la misma línea, en el 2000, Issa y colaboradores propusieron la instilación intrarrectal de lidocaína al 2% como otra forma de aliviar el malestar asociado a la biopsia³⁵ (Issa y colaboradores, 2000).

En 1998, Levine y colaboradores realizaron, en 137 hombres con alteración al tacto rectal o PSA elevado, 2 series de tomas sextantes independientes y consecutivas de similar ubicación y demostraron un aumento en la detección del 21% en la toma sextante inicial al 31% con las adicionales³⁶ (Levine y colaboradores, 1998).

En 2000, Babaian y colaboradores propusieron el término "biopsia extendida" de 11 tomas. Consideraron como base el protocolo sextante e incorporaron tomas de la región periférica anterolateral ("el cuerno"), zona transicional anterior y lateral a la uretra y una toma de zona media³⁷ (Babaian y colaboradores, 2000). Encontraron un incremento en el 33% de la detección con este esquema, siendo el cuerno anterior el sitio con mayor cantidad de biopsias positivas.

El mismo año Presti y colaboradores propugnaron que la biopsia sistemática óptima debía incluir 10 en lugar de 6 tomas, esto es, la toma sextante y 2 tomas extras de cada lado, de zona lateral, en la base y parte media. Descubrieron que la toma sextante tradicional se perdería de detectar el 20% de los tumores. Eliminaron las tomas de línea media y sólo se perdió el 1% de detección, y tras un prolijo análisis concluyeron que la tasa de detección era alta aun si no se realizaban las tomas basales de la sextante, para terminar concluyendo que el protocolo óptimo era un esquema de 8 tomas³⁸ (Presti y colaboradores, 2000).

En 2000, Naughton y colaboradores llevaron a cabo un trabajo prospectivo randomizado de 6 tomas versus 12 tomas, concluyendo que con 12 cilindros se mejoraba la detección^{39,40} (Naughton y colaboradores, 2000a y 2000b).

Con el mayor número de tomas apareció el concepto de “biopsia por saturación”, acuñado por Stewart y colaboradores⁴¹ (Stewart y colaboradores, 2001), en el que se tomaban de forma sistemática 20 cilindros o más. Utilizaron anestesia raquídea, sedación o general endovenosa; el promedio fue de 23 tomas (de 14 a 45) y obtuvieron el 34% de detección de carcinomas en la rebiopsia.

Este esquema se proponía a pacientes que debían ser rebiopsiados y no era considerado como estrategia inicial, debido a que la tasa de detección comparada con biopsias extendidas no era superior, tal como lo demostraron De la Taille y colaboradores en 2003. En su trabajo analizaron los resultados logrados con biopsia sextante, agregaron 3 tomas laterales de cada lado (similar al esquema de Stamey), luego sumaron 3 más de cada zona transicional y finalmente 3 de la zona media. La detección que obtuvieron fue del 22% por sextante, del 28,3% sextante y laterales, del 30,7% sextante, laterales y transición, y del 31,3% (una diferencia no significativa) con las 21 tomas, incluyendo cilindros de zona media⁴² (De la Taille y colaboradores, 2003).

El presente de la biopsia prostática se podría resumir en el desarrollo de dos líneas, a saber: la biopsia transperineal con grilla y el uso de resonancia magnética multiparamétrica.

Recientemente ha recobrado interés la biopsia transperineal, debido a la posibilidad de usar *templates* o grillas de braquiterapia para mejorar el control de la pistola de biopsia y permitir un muestreo más uniforme de toda la próstata, pudiendo realizar saturación de la misma. Provee mayor detección y pocas complicaciones, y tiene además muy buena representación espacial de la glándula, lo que es de gran utilidad debido al surgimiento de los tratamientos focales para el cáncer de próstata²⁰ (Yeo y colaboradores, 2011). Trabajos recientes sostienen que este abordaje es eficiente, efectivo y superior a la vía transrectal, ya que ofrece, además, un abordaje más seguro al evitar el recto, detecta tumores en zona anterior y permite dirigir tomas según hallazgos en estudios por imágenes previos⁴³.

En los últimos años se ha desarrollado la resonancia magnética (RM) multiparamétrica (mp) de próstata como método de estadificación y caracterización del cáncer de próstata. Para ser multiparamétrica, la RM de próstata debe incluir al menos 2 secuencias funcionales, como difusión o contraste dinámico⁴⁴ (*National Comprehensive Cancer Network [NCCN]*; Mohler y colaboradores, 2015).

Su indicación más firme en la actualidad es previa a la indicación de una rebiopsia prostática, para definir áreas sospechosas y direccionar mejor las tomas, que siguen siendo sistemáticas tal como lo propusieron Hodge y colaboradores, pero se realiza un mayor número de cilindros de dichas zonas. Esta indicación es una de las tres “aplicaciones clínicas recomendadas” según el “Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata 2014”, además de prostatectomizados con recidiva bioquímica y candidatos a tratamiento con intención curativa⁴⁵ (Consenso Nacional).

La fusión de imágenes de RMmp con las obtenidas por ultrasonido transrectal al momento de la toma de biopsias ha permitido, según estudios recientes, aumentar el diagnóstico de tumores de alto grado con menor número de tomas y reducir la detección de tumores sin significación clínica⁴⁶⁻⁴⁸ (Turkbey y colaboradores, 2011; Siddiqui y colaboradores, 2013; Rastinehad y colaboradores, 2014).

BIBLIOGRAFÍA

1. Huggins C, Johnson MA. Cancer of the bladder and prostate. *J Am Med Assoc.* 1947 Dec 27; 135 (17): 1146-52.
2. Kaufman JJ, Rosenthal M, Goodwin WE. Needle biopsy in diagnosis of prostatic cancer. *Calif Med.* 1954 Nov; 81 (5): 308-13.
3. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology.* 2010.
4. Barringer BS. Carcinoma of the prostate. *Surg Gynecol Obstet.* 1922; 34: 168-76.
5. Young HH, Davis DM. *Young's Practice of Urology.* Philadelphia, WB Saunders, 1926; 2: 414-512.

6. Peirson EL, Nickerson DA. Biopsy of the prostate with the Silverman Needle. *N Engl J Med.* 1943; 228: 675-8.
7. Ferguson RS. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration. *Am J Surg.* 1930; 9: 507-11.
8. Ferguson RS. Diagnosis and treatment of early carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1937; 37: 774-82.
9. Parry WL, Finelli JF. Biopsy of prostate. *J Urol.* 1960 Nov; 84: 643-8.
10. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutan Rev.* 1937; 41: 421-7.
11. Barnes RW, Emery DS. Management of early prostatic carcinoma. *Calif Med.* 1959 Aug; 91 (2): 57-61.
12. Grabstald H, Elliott JL. Transrectal biopsy of the prostate. *J Am Med Assoc.* 1953 Oct 10; 153 (6): 563-5.
13. Grabstald H. Biopsy techniques in the diagnosis of cancer of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1965 May-Jun; 15: 134-7.
14. Denton SE, Valk WL, Jacobson JM, Kettunen RC. Comparison of the perineal needle biopsy and the transurethral prostatectomy in the diagnosis of prostatic carcinoma: an analysis of 300 cases. *J Urol.* 1967 Jan; 97 (1): 127-9.
15. Seaman EK, Sawczuk IS, Fatal M, Olsson CA, Shabsigh R. Transperineal prostate needle biopsy guided by transurethral ultrasound in patients without a rectum. *Urology.* 1996 Mar; 47 (3): 353-5.
16. Takahashi H, Ouchi T. The ultrasonic diagnosis in the field of urology. *Proc Jpn Soc Ultrasonics Med.* 1963; 3: 7.
17. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, Harada K, Saito M. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound.* 1974 Jun; 2 (2): 91-8.
18. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968 Mar; 49 (3): 347-57.
19. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinomas. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Clin Pathol.* 1998 Dec; 12 (12): 897-906.
20. Yeo L, Patel D, Bach C, Papatsoris A, Buchholz N, Junaid I, Masood J. The development of the modern prostate biopsy. En: *Prostate Biopsy*, Intechopen, 2011.
21. Holm HH, Gammelgaard J. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles. *J Urol.* 1981 Mar; 126 (3): 385-7.
22. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff R, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991 Apr 25; 324 (17): 1156-61.
23. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol.* 1989; 142: 66-7.
24. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989 Jul; 142 (1): 71-4.
25. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology.* 1995 Jan; 45 (1): 2-12.
26. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol.* 1997 Nov; 158 (5): 1886-90.
27. 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 Jan; 157 (1): 199-202.
28. Eskew LA, Woodruff RD, Bare RL, McCullough DL. Prostate cancer diagnosed by 5 region biopsy methods is significant disease. *J Urol.* 1998 Sep; 160 (3 Pt 1): 794-6.
29. Uzzo RG, Wei, JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology.* 1995 Dec; 46 (6): 831-6.
30. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology.* 1997 Jan; 49 (1): 55-9.
31. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol.* 1998 Mar; 159 (3): 920-4.

32. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol*. 2002 Aug; 168 (2): 500-3.
33. Clements R, Aideyan OU, Griffiths GJ, Peeling WB. Side effects and patient acceptability of transrectal biopsy of the prostate. *Clin Radiol*. 1993 Feb; 47 (2): 125-6.
34. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1996 Feb; 155 (2): 607-9.
35. Issa MM, Bux S, Chun T, *et al*. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *J Urol*. 2000 Aug; 164 (2): 397-9.
36. 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 Feb; 159 (2): 471-5.
37. 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 Jan; 163 (1): 152-7.
38. 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 Jan; 163 (1): 163-6.
39. Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *J Urol*. 2000 Jan; 163 (1): 168-71.
40. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol*. 2000 Aug; 164 (2): 388-92.
41. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Liber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 2001 Jul; 166 (1): 86-91.
42. De la Taille A, Antiphon P, Salomon L *et al*. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*. 2003 Jun; 61 (6): 1181-6.
43. Abdulmajed MI, Hughes D, Shergill IS. The role of transperineal template biopsies of the prostate in the diagnosis of prostate cancer: a review. *Expert Rev Med Devices*. 2015 Mar; 12 (2): 175-82.
44. Mohler JC, Armstrong AJ, Bahnson RB, Cohen M, D'Amico AV, Eastham JA, Enke CA, Farrington TA. Prostate Cancer, version 2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015: MS2.
45. Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata, año 2014, Argentina.
46. Turkbey B, Mani H, Shah V, *et al*. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011 Nov; 186 (5): 1818-24.
47. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, *et al*. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol*. 2013 Nov; 64 (5): 713-9.
48. Rastinehad AR, Turkbey B, Salami SS, *et al*. Improving detection of clinically significant prostate cancer: magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy. *J Urol*. 2014 Jun; 191 (6): 1749-54.