

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

**DOS METODOS PARA LA TOMA DE BIOPSIAS
TRANSRECTALES DE PROSTATA ECODIRIGIDAS:
SISTEMATICA VS ECOSOSPECHOSA**

TESIS QUE PRESENTA

DR. ANDRES MARTINEZ CORNELIO

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA SUBESPECIALIDAD EN

UROLOGIA

ASESOR: DR. EDUARDO SERRANO BRAMBILA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA

LEONOR ADRIANA BARILE FABRILE

DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

EDUARDO SERRANO BRAMBILA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DEDICATORIA

- A Dios:** Fuente de toda sabiduría.
- A mis padres:** Dr. Andrés Martínez y Lic. Leticia Cornelio por mostrarme siempre el camino correcto y brindarme su apoyo incondicional a quienes les dedico este triunfo y todo mi cariño.
- A mi esposa:** Mirna por todo tu amor y comprensión, siempre presente en todo momento y lugar.
- A mis tios:** Dr. Reyes Juarez y Lic Carmen Cornelio, quienes indudablemente son parte de mi trayectoria profesional con toda mi admiración, respeto y cariño.
- A mis primos:** Rodrigo y Maximiliano a quienes considero mis hermanos por su alegría y su buen humor gracias.
- A mi hermana:** Leticia, por que conmigo lleva los valores, el entusiasmo y las ganas de triunfar en la vida inculcados por nuestros padres.
- A mi asesor:** Dr. Eduardo Serrano Brambila, por brindarme su confianza, su amistad y ser responsable de poder llevarme conmigo el título de Urólogo

A mis profesores y compañeros de residencia, por sus enseñanzas y compartir siempre su experiencia.

INDICE

| CONTENIDO | PAGINA |
|---------------------------|---------------|
| I. Resumen. | 1 |
| II. Introducción. | 2 |
| III. Objetivo. | 3 |
| IV. Materiales y Métodos. | 4 |
| V. Resultados. | 5 |
| VI. Discusión. | 8 |
| VII. Conclusiones. | 10 |
| VIII. Anexos. | 11 |
| IX. Bibliografía. | 12 |

I. RESUMEN

Objetivo. Determinar la eficacia de la biopsia prostática transrectal ecodirigida aplicando dos técnicas: Sistemática ampliada vs Dirigida a lesiones ecosospechosas.

Métodos. Se revisaron los expedientes clínicos y los reportes histopatológicos de los pacientes que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con sospecha de cáncer de próstata y a quienes se les realizó biopsia transrectal ecodirigida con dos técnicas: Sistemática ampliada vs Ecosospechosa en el período comprendido de el 1 de Enero del 2005 a Julio del 2006.

Resultados. De 145 pacientes seleccionados (T1,T2 y APE menor de 10 ng.) y sometidos a biopsia prostática transrectal ecodirigida en nuestro Hospital a 73 (50.3%) pacientes se les realizó biopsia con técnica sistemática (Grupo I) tomando en promedio 11.75 cilindros por paciente y a 72 (49.6%) pacientes se les realizó biopsia dirigida a lesiones ecosospechosas (Grupo II) tomando en promedio 4.02 cilindros.

En el Grupo I, 36 (49.3%) pacientes fueron positivos vs 20 (27.7%) pacientes en el Grupo II, $p = < 0.01$ con una estimación de riesgo a favor del Grupo I que condiciona una probabilidad 2.5 veces mayor de positividad con esta técnica con un intervalo de confianza del 95% con rango de (1.2 a 5) y un rendimiento mayor del 22%.

Conclusiones. La Biopsia prostática transrectal sistemática ampliada representa una técnica con una tasa de efectividad superior a la técnica dirigida a lesiones ecosospechosas y ha probado ser con el tiempo la mejor técnica de biopsia para el diagnóstico de cáncer de próstata por lo que consideramos que actualmente es y debe ser considerada el método de elección.

II. INTRODUCCION.

La ecografía aplicada en Urología para la detección de cáncer de próstata revolucionó su diagnóstico. Watanabe y Cols. describen las primeras imágenes prostáticas relacionadas al cáncer de próstata y no es hasta 1981 que se describe por primera vez la técnica para toma de biopsia transrectal guiada por Ultrasonido. (1)

Inicialmente se dirigió la toma de biopsias hacia lesiones ecogénicamente sospechosas incluyendo imágenes hipoecoicas, hiperecoicas e isoecoicas. Lee y Cols, En 1985 primeros en describir el aspecto hipoecoico del cáncer reportando que alrededor del 70% de los nódulos palpables son hipoecoicos y alrededor del 50% de los cánceres no palpables son hipoecoicos. Se ha demostrado que la hipoecogenicidad es un parámetro inespecífico y también puede observarse en la inflamación, atrofia, hiperplasia e incluso en tejido normal. Ellis y Braver en 1994 informan que el 1.3% de los tumores de sus series eran hiperecoicos. (2)

El interés por mejorar la eficacia y efectividad de este método diagnóstico lleva a Hodge y Cols. en 1989 a proponer la biopsia transrectal sistemática sextante considerada por muchos autores el método de elección reportándose una tasa de efectividad del 19 al 27%. (3)

Posteriormente Stamey en 1995 propone el desplazamiento lateral de las punciones mejorando así el rendimiento de este método en un 14.6% más con respecto a la biopsia sextante. Es así que muchos otros autores han propuesto biopsias sistemáticas mas extensas hasta llegar a las biopsias por saturación Stewart y Cols. que en el 2001 obteniendo 23 (14-45) reportan una tasa de efectividad de el 34%. (4-8)

Tomando en cuenta que la biopsia transrectal ecodirigida es la herramienta diagnóstica mas importante publicamos la experiencia adquirida en nuestro Hospital comparando dos técnicas con poblaciones clínica y bioquímicamente homogéneas.

III. OBJETIVO

Determinar la eficacia de la biopsia prostática transrectal ecodirigida aplicando dos técnicas: Sistemática ampliada vs Ecosospechosa.

IV. MATERIALES Y METODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos y los reportes histopatológicos de los pacientes que fueron remitidos a el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con sospecha de cáncer de próstata y candidatos a biopsia prostática transrrectal en el período comprendido de el 1 de Enero del 2005 a Julio del 2006.

Las biopsias transrrectales se realizaron en el plano sagital con un transductor de 7 Mhz. y dispositivo automático, con agujas calibre 18 de 20 cm. de longitud.

En todos los pacientes se documentó tacto rectal incluyéndose solo aquellos T1 y T2. Así mismo se incluyeron solo pacientes con Antígeno prostático específico (APE) menor de 10 ng., siendo la primera ocasión en la que se les realizaba biopsia prostática transrrectal. De igual modo fueron excluidos los pacientes que por alguna razón fueron tratados con bloqueo androgénico total (BAT) previamente o tenían demostrada actividad metastásica osea por gamagrafía, siendo el factor de exclusión mas importante la ausencia de expedientes o datos en los mismos para la realización de el estudio.

La toma de biopsias prostáticas transrrectales ecodirigidas fueron realizadas con dos técnicas: Sistemática (Grupo 1) en donde se tomaron 9 a 12 cilindros siendo distribuidos 2 en zona transicional, 2 en zona periférica y 1 o 2 cilindros en el apex de cada lóbulo y Ecodirigida a zonas ecosospechosas (Grupo 2) en donde se tomaron 3 a 5 cilindros directamente sobre la lesión y su periferia.

Los especímenes de biopsia fueron recolectados y etapificados por separado, fijados con formalina al 10%, introducidos en parafina, seccionados longitudinalmente y posterior a la aplicación de hematoxilina y eosina fueron examinados al microscopio.

Fueron considerados positivos aquellos pacientes en los que se documentó por reporte histopatológico adenocarcinoma de próstata y negativos en los que se documentó enfermedad benigna como hiperplasia adenomatosa de la próstata, prostatitis crónica y/o atrofia acinar prostática. Se definió como rendimiento el porcentaje de efectividad obtenido al comparar diferentes técnicas de biopsia que aplicado a cada caso en particular podía ser mayor o menor.

El tipo de estudio fué una cohorte comparativa, retrospectiva y transversal y el análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS versión 12 aplicandose tablas de frecuencias y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para comparar ambos grupos de estudio, así como la realización de la estimación de riesgo.

V. RESULTADOS

Se revisaron 333 expedientes de pacientes que fueron sometidos a biopsia prostática transrectal ecodirigida en nuestro centro hospitalario en el periodo de el 1 de Enero del 2005 a Julio del 2006 de los cuales solo 145 (43.5%) cumplieron con los criterios de selección (T1,T2 y APE menor de 10 ng.), totalizando en el Grupo I, 73 (21.9%) pacientes y en el Grupo II, 72 (21.6%) pacientes.

La edad media promedio encontrada en el total de los pacientes fue de 66.43 años con un rango de edades de (45-84 años de edad) encontrando en el Grupo I, un promedio de 65.7 años y en el Grupo II, 67.1 años de edad.

En 80 (55.7%) pacientes la indicación para la biopsia prostática transrectal fue un tacto rectal sospechoso y en 65 (44.8%) pacientes la indicación se basó en el porcentaje de fracción libre/total, velocidad de el antígeno prostático específico y el valor de el APE en relación a la edad.

Se analizó el No. de cilindros tomados en el estudio obteniendo en el Grupo I, 290 cilindros (3 cilindros a 2 pacientes, 4 cilindros en 66 pacientes y 5 cilindros en 4 pacientes) con un promedio de 4.02 cilindros por paciente. En el Grupo II, se obtuvieron 858 cilindros (12 cilindros a 63 pacientes, 11 cilindros a 5 pacientes, 10 cilindros a 2 pacientes y 9 cilindros a 3 pacientes) con un promedio de 11.75 cilindros por paciente. (Tabla I)

TABLA I. NUMERO DE CILINDROS TOMADOS POR GRUPO

| NUMERO DE CILINDROS TOMADOS | GRUPO I SISTEMATICA | GRUPO II ECOSOSPECHOSA |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|
| 3 | | 2 |
| 4 | | 66 |
| 5 | | 4 |
| 9 | 3 | |
| 10 | 2 | |
| 11 | 5 | |
| 12 | 63 | |
| TOTAL | 73 | 72 |
| PROMEDIO | 11.75 | 4.02 |

Así mismo se procedió a realizar el análisis de datos obtenidos relacionando la etapa clínica documentada por tacto rectal, el APE y el porcentaje de fracción libre/total con el resultado histopatológico de la biopsia para cada uno de los grupos encontrando lo siguiente:
(Tabla II)

TABLA II. RESULTADO DE BIOPSIA EN RELACION A ETAPA CLINICA, ANTIGENO PROSTATICO Y % DE FRACCION LIBRE/TOTAL

| | | GRUPO I | | GRUPO II | |
|----------------|-----------|-------------------|-----|-------------------|----|
| | | N positivos / (%) | | N positivos / (%) | |
| ETAPA CLINICA | T1c | 14 / 35 | 40 | 6 / 30 | 20 |
| | T2a | 12 / 25 | 48 | 3 / 16 | 18 |
| | T2b | 6 / 9 | 66 | 5 / 10 | 50 |
| | T2c | 4 / 4 | 100 | 6 / 16 | 37 |
| RESULTADO APE | 0 – 2.5 | | | 1 / 0 | 0 |
| | 2.6 – 4.0 | 1 / 3 | 33 | 1 / 3 | 33 |
| | 4.1 – 10 | 35 / 70 | 50 | 19 / 68 | 27 |
| % FRACCION L/T | 0 – 5 | 4 / 6 | 66 | 2 / 4 | 50 |
| | 5.1 – 10 | 11 / 17 | 64 | 1 / 3 | 33 |
| | 10.1 – 15 | 4 / 14 | 28 | | |
| | 15.1 – 20 | 1 / 9 | 11 | | |

Por etapa clínica encontramos que la etapa T1c fue la predominante en ambos grupos totalizando 65 (48.5%) pacientes de los cuales 14 (40%) pacientes fueron positivos en el Grupo I, y 6 (20%) en el Grupo II. Así mismo es claro observar el mayor rendimiento encontrado en la biopsia sistemática sobre la ecosospechosa y la relación directamente proporcional que existe entre etapa clínica y positividad.

La mayoría de los pacientes estudiados fueron agrupados dentro de la llamada zona gris del APE (4-10 ng) totalizando 138 (95.17%) pacientes, de los cuales 35 (25.36%) fueron positivos en el Grupo I y 19 (13.76%) en el Grupo II. Así mismo solo 7 (4.86%) pacientes tuvieron un APE menor de 4 ng. Siendo positivos solo 2 (28.5%), uno para cada grupo de estudio.

Se utilizó el % de Fracción libre/total en 57 (39.3%) pacientes de los cuales 23 (40%) fueron positivos, 20 en el Grupo I y 3 en el Grupo II, siendo importante señalar que 40 (70%) de estos pacientes fueron etapificados como subclínicos al tacto rectal T1c.

Al realizar el análisis claramente se observa el mayor rendimiento que es inversamente proporcional al porcentaje de fracción libre/total encontrando en los subgrupos (0-5%), (5.1-10%) y (10.1-15%) un porcentaje de efectividad del 58%, 49% y 30% respectivamente.

Se procedió a evaluar los resultados obtenidos de las biopsias comparando ambos grupos aplicandose la prueba de Chi-cuadrado de Pearson a los pacientes seleccionados, obteniendo en el Grupo I, 36 (49.3%) pacientes positivos vs 20 (27.7%) pacientes positivos en el Grupo II, ($p < 0.01$) con un rendimiento mayor del 22% para la técnica sistémica ampliada aplicandose además una estimación de riesgo resultando a favor del Grupo I, que condiciona una probabilidad 2.5 veces mayor de positividad para esta técnica con un intervalo de confianza del 95% con rango de (1.2 a 5). (Tabla III).

TABLA III. RESULTADOS DE BIOPSIA TRANSRRECTAL POR GRUPOS

| RESULTADO DE BIOPSIA TRANSRRECTAL | GRUPO I (N / %) | GRUPO II (N / %) | |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|---------|
| POSITIVOS | 36 49.3 | 20 27.7 | p= .008 |
| NEGATIVOS | 37 50.7 | 52 77.3 | |
| TOTAL | 73 | 72 | |

$p < 0.01$

VI. DISCUSION.

El cáncer de próstata es la cuarta neoplasia en orden de frecuencia a nivel mundial. La aplicación de el APE como marcador tumoral fue el detonante que originó el aumento en el diagnóstico de la enfermedad y el aumento en la incidencia anual de este padecimiento desde un 2.5% hasta un 14% anual en el mundo. (9)

Sin duda la biopsia transrectal guiada por ultrasonido es el método de elección para llegar al diagnóstico y desde 1985 hasta la fecha actual ha evolucionado enormemente, teniendo desde entonces especial interés en demostrar la mejor técnica y el mejor esquema de toma de biopsias que sea reflejado por la mayor eficacia diagnóstica.

Muchos autores concideran la biopsia prostática transrectal por sextantes el método de elección para el diagnóstico de cáncer de próstata, detectandose con esta técnica en promedio 23% de los casos de cáncer con un rango del 19 al 27%. Así mismo es conocido que hasta un 50% de los pacientes biopsiados en zonas hipoeoicas tendrán cancer y pasaran desapercibidos. (10,11)

No hay estudios reportados en la literatura en donde se haya comparado la biopsia sistémica ampliada vs Biopsia dirigida a lesiones ecosospechosas. En nuestro estudio que comprendió pacientes etapificados como organoconfinados (T1-T2, APE menor de 10 ng) encontramos una tasa de detección para pacientes sometidos a biopsia dirigida a lesiones ecogénicamente sospechosas del 27% similar a la tasa de detección publicada para biopsia sextante, aunque algunos autores han encontrado que la técnica sextante es superior a la técnica ecodirigida a lesiones ecosospechosas, lesiones sospechosas por tacto rectal y biopsia de 4 cuadrantes. (3)

Al analizar la técnica sistémica aplicada en nuestro estudio llamada tambien esquema ampliado por otros autores encontramos una tasa de efectividad de el 49.3% lo cual traduce un rendimiento del 26% sobre la técnica sextante. Es importante en este punto mencionar el rendimiento obtenido en otros estudios sobre la técnica sextante en donde Babaian y Cols, tomando un promedio de 11 cilindros han obtenido un rendimiento sobre la biopsia sextante del 33%, lo cual nos coloca 7% por debajo de ellos, siendo el estudio de Tailles y Cols, el que ha reportado un rendimiento mayor de aproximadamente el 37.9% sobre la biopsia sextante lo cual nos coloca un 12% inferior al mismo. (12-13)

Consideramos que es muy importante el manejar poblaciones homogéneas refiriéndonos con esto a poblaciones clínica y bioquímicamente similares ya que el impacto de el método diagnóstico sobre pacientes que difieren en forma importante en APE y tacto rectal podrían llevar a sobreestimar y en otros casos a subestimar el valor verdadero de una técnica o un método diagnóstico.

Analizando nuestros resultados es claro ver que 36 (45%) de los pacientes positivos para cáncer de próstata tenían tacto rectal sospechoso lo cual indica que 44 (55%) pacientes con tacto rectal sospechoso no hubieran sido diagnosticados por este único método que además constituye una de las pocas indicaciones absolutas para la realización de una biopsia transrectal y es así que algunos autores como Jewet han publicado que el 50% de los pacientes con tacto rectal anormal serán positivos en la biopsia. (14)

Así mismo es importante recalcar el valor que proporciona el porcentaje de fracción libre/total calculado en aquellos pacientes que se encuentran justamente en zona gris del APE y que se encuentran en etapa subclínica por lo que al analizar nuestros resultados podemos ver que de los 65 pacientes etapificados como T1c, a 57 de ellos se les realizó este examen obteniendo una tasa global de positividad del 40%.

Es claro que este examen constituye uno de los elementos de apoyo más importantes para tratar de descartar o discernir entre patología benigna o maligna y evitar así biopsias innecesarias. En nuestro estudio aplicando un corte con un porcentaje del 15% y otro al 10% obtuvimos una tasa de positividad del 49 y 58 % respectivamente. Catalona y Cols, reportan que para mantener una sensibilidad del 95% con este examen el corte debe ser realizado en un 25% para maximizar la detección del cáncer. (15,16)

Otro aspecto importante de señalar es que de los pacientes con APE con valor de 0-4 ng. el 28% fueron positivos en el estudio lo cual concuerda con la estadística mundial y la indicación de biopsia en estos pacientes estuvo normada por un tacto rectal sospechoso asociado. (12)

VII. CONCLUSIONES.

Consideramos que la tasa de efectividad de la técnica sistemática aplicada en nuestra institución con esquema de (12 cilindros) comparada con la técnica ecodirigida a lesiones sospechosas es muy superior, además de ubicarse con un rendimiento mayor del 26% sobre la técnica sextante.

Esta claro que la biopsia sextante ha dejado de ser el método de elección como técnica utilizada para el diagnóstico de cáncer de próstata, ya que el rendimiento diagnóstico es menor ante las biopsias sistemáticas ampliadas.

Es importante reconocer el valor que proporciona el porcentaje de fracción libre/total del APE como herramienta de apoyo para tomar la decisión de llevar a un paciente a biopsia transrectal o establecer un plan de vigilancia adecuado para su padecimiento.

VIII. ANEXOS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI SERVICIO DE UROLOGIA IMSS.

Nombre del paciente _____

No. de Afiliación. _____

Edad _____

Técnica utilizada para la biopsia transrrectal: Sistemática____ Ecosospechosa ____

Síntomas urinarios.

Historia del APE y fracción libre del APE.

Tacto rectal previo a la biopsia.

No de cilindros tomados y zona de toma de biopsia.

RHP Positivo _____ Negativo _____ Descripción de el RHP. _____

IX. BIBLIOGRAFIA.

1. Herranz, Amo, F. Ecografía transrectal de próstata. Doyma S.A Barcelona, 1998.
2. Lee F, Gray JM, McLeary RD, et al: Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: Localization, echogenicity, histopathology, and staging. Prostate 1985; 7:117-129.
3. Hodge, K, McNeal., J.E, Terris, M.K, y cols.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J. Urol. 142: 71, 1989.
4. Stamey, T.A.: Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology, 45: 2, 1995.
5. Eskew, L.S, Bare, R.L, McCullough, D.L.: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate. J. Urol., 157: 199, 1997.
6. Babaian, R.J. Toi, A. Kamoi, K. y cols. : A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy J. Urol. 163: 152, 2000.
7. Stewart, C.S. Leibovich, B.C. Weaver, A.L. y cols.: Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J. Urol. 166: 86, 2001.
8. Damiano, R. Autorino, R. Perdoni, S. y cols.: Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection. Prostate cancer prostate disease 6: 250, 2003
9. Hankey, B.F, Feuer, E.J, Clegg, L.X, et al: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part I ; fuidence of the effects of screenign in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J. Natl cancer Inst. 1999; 91: 1017
10. Karakiowicz P.L, Bazinot, M, Aprikian, A.C, Trudol, C, Aranson, Nachabo, M,

- et al : Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*, 49: 55, 1997
11. Ellis, W.J, Chetner M.P, Preston S.D, Brauer, M.K, Diagnosis of prostatic carcinoma: The yeald of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J. Urol.* 1994; 52: 1520.
12. Eskew, L.S, Matlaga, B.R, McCullough, D.L, Prostate biopsy: Indications and Technique. *J. Urol.* 169, 12-19, 2003.
13. Herranz, A.F, Díez Cordero, J.M, Cabello Benavente R. Evolución de la técnica de biopsia transrrectal ecodirigida de la próstata. *Arch. Esp. Urol.*, 59, 4(385-396) 2006.

-13-

14. Jewett, H.J,: The present status of radical prostatectomy for stages A y B prostatic cáncer. *Urol. Clin. North Am.* 1975; 2, 105
15. Catalona, W.J, Patin, A.W, Slawin, K.M, Brauer, M.K, Flamigan, R.C, et al: Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cáncer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 279: 1542, 1998.
16. Chen, Y.T, Ludoror, A.A, Thiel, R.P, Carlson, G, Cuny, C.L, and Soriano, T.F: using proportions of free to total prostate specific antigen, age, and total prostate specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology*, 47: 518, 1996.