

Tek Odaklı Prostat Kanseri: Biyopsi ve Radikal Prostatektomi Spesimen Özelliklerinin Karşılaştırılması

Single-Focus Prostate Cancer: A Comparison of Biopsy and Radical Prostatectomy Specimen Features

Bülent Erol¹, Faruk Özcan², Işın Kılıçaslan³, Tarık Esen², Murat Tunç²

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, tek odaklı prostat adenokanseri tanısı almış hastaların biyopsi materyalleri ile prostatektomi spesimenlerindeki tümörün volüm ve Gleason grad/skor açısından karşılaştırılmasıdır. İstanbul Tıp Fakültesi'nde Ocak 1996 ile Şubat 2002 arasında yapılan tüm transrektal prostat iğne biyopsisi raporları (n=680) incelendi. Bu taramayla, iğne biyopsisi örneğinde sadece bir odağa sınırlı tümör veya tek bir tanımlanabilir Gleason derecesi olan tümör olarak tanımlanan tek odaklı karsinom gösteren 38 prostat biyopsisi belirlendi. Otuz sekiz örneğin 21'i mikroskopik adenokarsinom odağı tanımlamasını karşıladı (tüm biyopsi örneğinde çapı 2 mm'den küçük tümör). TRUS prostat biyopsi sonuçları Gleason grad/skor, tümör volümü ve ekstraprostatik yayılım açısından prostatektomi spesimeni ile birlikte karşılaştırma yapılarak değerlendirildi. Kırk üç ile 78 yaş arası (ortalama 62.9) toplam 38 hasta tek odaklı prostat kanseri tanısı aldı. Biyopsi örneklerinde ortalama Gleason skoru 5,1±1.5 (2-7) iken, prostatektomi örneklerinde bu değer 5,7±0.9 (4-9) idi (p> 0.05). Gleason skorları, vakaların %57.8'inde (n=22) aynıydı; %23.6'sında ±1 (n=9) farklılık ve %18.4'ünde ±2 (n=7) farklılık gösterdi. Dört vakada 1 ünite azalma, 4 vakada 2 ünite artış oldu (p<0.05). Biyopsi ve prostatektomi örneklerinde sırasıyla ortalama %3.9±1.1 ve %19±9.1 oranlarında pozitif kanser odağı vardı (p<0.05). Biyopsilerinde tümör çapı ≤2 mm olanların %71.4'ünün prostatektomi materyallerinde organa sınırlı tümör tespit edildi (evre T2 ya da daha düşük evre). Biyopside tek odaklı adenokanser varlığı prostatektomi spesimenlerinde tümör volümü ve Gleason grad/skorunun nasıl olacağı konusunda bilgi vermeyebilir. Ancak biyopside mikrofokal adenokanser varlığı hastalığın büyük oranda hastalığın prostata sınırlı olduğunu gösterir.

ANAHTAR KELİMELER: Tek odak, prostat kanseri, radikal prostatektomi

Devamı sayfa 103'te

Yazışma Adresi:

Dr. Bülent Erol
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD
67600 Kozlu, Zonguldak
Tel: (0372) 261 20 14-16
Faks: (0372) 261 02 64
E-posta: erolbulent@yahoo.com

SUMMARY

The purpose of this study was to determine whether a single focus of prostate cancer in a needle biopsy specimen correlates with predictive tumor volume and Gleason score in prostatectomy specimen. We reviewed pathology reports in from all transrectal needle biopsies of the prostate (680) performed from January 1996 through February 2002 Istanbul Medical Faculty. We identified 38 prostate biopsies that purported to show a single focus of carcinoma, defined either as tumor with only one identifiable Gleason grade or as tumor confined to only one core of the needle biopsy specimen. Twenty one of these 38 specimens met our definition of microscopic focus of adenocarcinoma: tumor occupying less than 2 mm in length of the entire biopsy specimen. TRUS prostate biopsies were compared regarding the Gleason grade/score, tumor volume, as well as extraprostatic extension. A total of 38 patients had a diagnosis of single-focus prostate cancer who were 43 to 78 years old (mean 62.9). Mean Gleason scores was 5.1 ± 1.5 (range 2 to 7) in biopsy specimen, while it was 5.7 ± 0.9 (range 4 to 7) in prostatectomy specimens ($p > 0.05$). For Gleason score, there was an exact agreement in 57.8% ($n=22$) of cases and a difference of ± 1 in 23.6% ($n=9$) and ± 2 in 21% ($n=8$) of cases. Four cases were downgraded by one unit and 4 cases were upgraded by two unit ($p < 0.05$). There was a mean of $3.9 \pm 1.1\%$ and $19 \pm 9.1\%$ cancer positive cores in biopsy and prostatectomy specimens, respectively. Fifteen of 21 (tumor volume less than 2 mm) patients (71.4%) cancer was confined to prostate gland at prostatectomy (stage T2 or less). Single focus prostate cancer is not predictive for tumor volume and Gleason grade and/or score in prostatectomy specimen. However, the patients undergoing radical prostatectomy who have microfoci of tumor in the needle biopsy specimen a very high chance of having organ-confined disease.

Key Words: Single focus, prostate cancer, radical prostatectomy

GİRİŞ

Prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın kullanımı ile birlikte transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi (TRUS Bx) sayesinde prostat kanserini erken dönemde saptama oranı belirgin bir şekilde artış göstermiştir. Erken tanı sayesinde iyi diferansiye, düşük volümlü (<0.2-0.5 ml), potansiyel olarak önemsiz prostat kanseri tanısı daha sık konmaya başlamıştır.¹ Erken tarama ve erken tanı koyma protokolleri, cerrahi ile çıkarılan prostatta 0.6 ya da 0.5 ml gibi önemli ölçüde düşük volümlü kanser saptama oranını da artırmıştır.²

Tek odağın tanımı; tümörün sadece bir kadranda var olmasıdır. Biyopside fokal prostat kanseri tespit edilmesi, kanserin gerçekten fokal olduğunu veya önemli derecedeki kanserin iğne biyopsisi ile örneklenmesinde yetersizliliğe işaret edebilir. Çalışmalar, biyopside düşük volümlü kanser olmasının prostatın tamamında da düşük tümör volümü varlığı anlamına gelmediğini göstermiştir.³⁻⁵ Ancak yine de prostat biyopsisinin titiz ve

ayrıntılı analizi, kanserin prostat içinde kaldığı ya da dışına çıktığı konusunda fikir verebilir.

Gerek Boccon-Gibod ve ark.'nın yaptığı çalışmalar, gerekse diğer çalışmalar alınan biyopsi korlarından (6 ya da 10 kor) 1'inde 5 mm'den daha küçük boyutta ve Gleason skoru 6 veya daha düşük ya da tümör volümü saptanan hastaların %30'unda, prostatektomi materyallerinde de Gleason skoru 6 veya daha düşük ya da tümör volümü 0.5 ml'nin altında tümör saptanmaktadır.⁵⁻⁹

Bu çalışmanın amacı, iğne biyopsisi örneğindeki tek odaklı prostat kanserinin prostatektomi spesimenindeki tümörün volümü ve

Gleason skoru ile korele olup olmadığını tespit etmek ve organa sınırlı tümör varlığını ne kadar öngörebileceğini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi'nde Ocak 1996 ile Şubat 2002 arasında yapılan tüm transrektal prostat iğne biyopsisi raporları ($n=680$) incelendi. Bu taramayla, iğne biyopsisi örneğinde tek odaklı karsinom gösteren 38 prostat biyopsisi belirlendi. Otuz sekiz örneğin 21'i mikroskobik adenokarsinom odağı tanımlamasını karşıladı (tüm biyopsi örneğinde 2 mm uzunluktan daha az yer kaplayan tümör). Tüm bi-

Tablo A. Sadece bir Gleason derecesi olan 4 örneğin analizi

PSA	Bx Tm volümü	CA (+) bölüm	Bx Gleason	RRP örneğinde RRP Gleason
20	10 mm	%28	3	3+3
8.3	9 mm	%17	2	3+2
2	3 mm	%28	2	3+2
8.7	2 mm	%20	3	3+3

yopsi örnekleri Gleason kriterlerine uygun skorlandı. Bu örneklerin 4'ü sadece bir Gleason derecesi içeriyordu (Tablo A). Hastaların yaşı, tedavi öncesi PSA seviyeleri, sekstant biyopsileri ve hastalığın klinik evrelerini belirlemek için çalışmaya dahil edilen 38 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Derecelendirme değerlendirilmesi, anamnez ve rektal muayene (DRE), serum PSA, PSA >20 ng/ml olanlarda pelvik bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve pelvis kemik taraması, Gleason skoru ile birlikte transrektal prostat iğne biyopsisi dahil fizik muayeneyi içeriyordu. Sekstant biyopsi, 18 gauge Tru-cut iğne kullanılarak transrektal yaklaşım ile yapıldı. Klinik evre, 1997 TNM evreleme sistemi kullanılarak DRE bulgularından elde edildi.¹⁰ Patolojik evre, 1997 TNM sınıflandırma sistemine uygun olarak radikal prostatektomi örneklerinin değerlendirilmesinden sonra belirlendi.

Her bir iğne biyopsisi Gleason skoru ve tüm biyopsi dokusundaki tümör yüzdesi değerlendirildi.

Radikal retropubik prostatektomideki tüm prostatlar incelendi. Prostatik kapsül dışındaki adipöz dokuda bulunan malign hücreler ekstraprostatik uzantılar olarak tanımlandı.

İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışma için prostatektomi Gleason skoru ve standart TNM tümör evrelemesi olmak üzere iki sonuç varyasyonu incelendi. Prostatektomi Gleason skoru, hasta özellikleri ve ölçümler arasındaki bivaryant ilişki Mantel-Haenszel ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi. Analizi yapılan ölçümler biyopsi Gleason skoru, PSA, DRE ve hasta yaşiydi.

Organa sınırlı kanser ve ekstraprostatik uzantılı hastalar arasındaki farklılıklar Wilcoxon sıra

toplamı ve Student *t* testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Otuz sekiz vakanın klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Ortalama hasta yaşı 62.9 (43-78) idi. Hiçbir hastada lenf nodu tutulumu yoktu. Ortalama başlangıç serum PSA değeri 8 ng/ml (1.2-22) idi. İncelenen vakaların %44'ünde (17/38) DRE ile palpabl lezyon saptanmadı (T1c). Otuz sekiz hastanın 8'inde (%21) başlangıçta serum PSA 10 ng/ml üzerindeydi. Biyopsi örneklerinde ortalama Gleason skoru 5.1±1.5

(2-7) iken, prostatektomi örneklerinde bu değer 5.7±0.9 (4-9) idi ($p>0.05$). Tüm vakaların biyopsi ve prostatektomi Gleason skor korelasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Otuz sekiz hastanın yarısında tümör çapı ≤2 mm ve Gleason skoru <7 iken, 10 hastada tümör çapı >2 mm ≤5 mm ve Gleason skoru <7 idi ($p<0.05$). Üç hastada tümör çapı >5 mm ve Gleason skoru <7 olarak tespit edildi. Tümör çapı ≤2 mm olduğu halde Gleason skoru 7'nin üstünde olan sadece 1 hasta olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Gleason skorları, vakaların %57.8'inde (n=22) aynıydı; %23.6'sında ±1 (n=9) farklılık ve

Tablo 1. Otuz sekiz hastanın klinik ve patolojik özellikleri

	Ortalama ±SS	Medyan	Aralık
Hasta yaşı	62.9±7.1	60	(43-78)
PSA (ng/ml)	8.0±5.3	6.3	(1.2-22)
Biyopsi Gleason skoru	5.1±1.5	5	(2-7)
Prostatektomi Gleason skoru	5.7±0.9	6	(4-9)
% Ca pozitif biyopsi odağı	3.9±1.1	4.2	(1-5)
% Ca poz. 3 mm RRP örneğindeki bölüm	19±9.1	25	(4.2-40)

Tablo 2. Biyopsi örneklerinin Gleason skoru ile tümör volümleri arasındaki ilişki

Gleason skoru (Bx)	2 mm	>2-≤5 mm	>5 mm
< 7	%50 (19/38)	%26.3 (10/38)	%60 (3/5)
7	0	2	%40 (2/5)
>7	1	0	

Tablo 3. Prostat biyopsisindeki tümör uzunluğu ile prostatektomi spesimenindeki tümörün yaygınlığı arasındaki ilişki

	2 mm	>2-≤5 mm	>5 mm
Organa sınırlı	%71.4 (15/21)	%16.6 (2/12)	%60 (3/5)
Organa sınırlı olmayan	%28.6 (6/21)	%83.4 (10/12)	%40 (2/5)
Toplam (%)	21 (%55)	12 (%31.5)	5 (%13.1)

Tablo 4. Organa sınırlı olan ve sınırlı olmayan hastaların değerleri

	Organa sınırlı	Organa sınırlı olmayan	p değeri
Hasta sayısı	20	18	
Ortalama yaş \pm SS (medyan)	62.9 \pm 3.4 (60)	62.5 \pm 6.2 (60)	Rank sum test 0.65
Ortalama başlangıç serum PSA \pm SS	7.2 \pm 1.1	7.9 \pm 3.2	Student t test 0.32
Ortalama % CA poz. odak \pm SS	13.3 \pm 8.7	23.3 \pm 4.6	Rank sum test <0.05
Ortalama Gleason skoru \pm SS	5.5 \pm 0.6	6 \pm 0.9	Student t test 0.043

%18.4'ünde \pm 2 (n=7) farklılık gösterdi. Dört vakada 1 ünite azalma, 4 vakada 2 ünite artış oldu. Biyopsi ve prostatektomi örneklerinde sırasıyla ortalama %3.9 \pm 1.1 ve %19 \pm 9.1 oranlarında pozitif kanser odağı vardı (p<0.05). Prostatektomi, 18 hastada (%47.3) kanserin prostata sınırlı olduğunu (evre T2 veya altı), 20 hastada (%52.7) ekstraprostatik uzantılar olduğunu gösterdi (Tablo 3). Biyopsilerinde tümör çapı \leq 2 mm olanların %71'inin prostatektomi materyallerinin organa sınırlı olduğu, %28.6'sının ekstraprostatik uzanım gösterdiği (p<0.05), tümör çapı >2- \leq 5 mm olanların %16.6'sının prostatektomi materyallerinin organa sınırlı olduğu, %83.4'ünün ekstraprostatik uzanım gösterdiği (p<0.01) tespit edildi. Tümör çapı >5 mm olan hasta sayısı sınırlı olduğundan (n=5) prostatektomi spesimenleri organa sınırlı ve ekstraprostatik yayılım açısından istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Tek değişkenli analiz, sınırlı ve ekstraprostatik hastalığı olanların yaşları arasında farklılık göstermedi. Organa sınırlı olan ve sınırlı olmayan hastalığı olanların başlangıç serum PSA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Sıra Toplam Testi, p=32) (Tablo 4). Prostatektomide organa sınırlı kanseri olanlarla organa sınırlı olmayan kanseri olanlar arasında pozitif kanser odak yüzdesi (p<0.05) ve Gleason

skorları (p<0.05) arasında klinik açıdan önemli farklılıklar tespit edildi (Tablo 4).

Sınırlı miktarda tümör içeren 4 vakada primer ve sekonder patern belirlemenin mümkün olmaması nedeniyle sadece bir Gleason paterni veya paternin ikiye katlanmasıyla bir Gleason skoru verildi. Bu vakalar biyopsi ile Gleason 2 veya 3 olarak saptandı ve Gleason skorları 4 veya 6 olarak belirlendiler (Tablo A). PSA'nın yüksek tümör evresinin bağımsız bir prediktörü olduğu, ancak Gleason skorunun yüksek tümör evresinin önemli bir prediktörü olmadığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Gerçek tümör volümünü gösteren güvenilir görüntüleme tekniklerinin henüz istenilen düzeyde olmaması nedeni ile prostat iğne biyopsilerinin titizlikle analizi halen prostata sınırlı veya ekstraprostatik uzanım gösteren kanserin tespitinde en iyi seçenek olarak kalmıştır.

Son zamanlarda genişletilmiş iğne biyopsisi protokollerindeki artışa bağlı olarak, tespit edilen tek odaklı prostat kanseri sayısında bir artış olmuştur. Bu hastaların bazılarının gereğinden fazla tedavi gördükleri, çeşitli yazarlarca bildirilmiştir. Gerçekten de, hastaya hayati boyunca çok az zarar verebilme ihtimali olan bu durumda hastaların %40-50 oranında gereğin

den aşırı tedaviye maruz bırakıldıkları European Screening Program'da belirtilmiştir.¹¹

Patolojik olarak organa sınırlı prostat kanseri olan hastaların %90'ının hastalık olmadan yaşamalarını sürdürme oranı 5 yıldır. Ne yazık ki hangi hastanın organ-sınırlı hastalığı olduğunu tam olarak belirleyen preoperatif prognostik faktörler şu anda mevcut değildir.

Gleason skorlaması açısından değerlendirme yapıldığında biyopside sadece tek bir mikroskopik tümör odağı bulunması durumunda Gleason skoru, Gleason paterni ikiye çarpılarak saptanır. Leroy ve ark. biyopsi ile minimal adenokarsinom tespit ettikleri (n=24) hastaların 22'sinde (%91.6) Gleason skorunu \leq 6 olarak buldular ve bunların radikal prostatektomi sonrasında 19'unda (%86.3) Gleason skorunun korele olduğunu, 2 hastanın skorunda artış, 5 hastanın skorunda azalma görüldüğünü rapor ettiler.¹²

Boccon-Gibod ve ark. 56 hastalık serilerinde biyopsi ve radikal prostatektomi Gleason skorlarının sadece %34'ünün aynı olduğunu söylerken,⁸ Rubin ve ark. biyopsi ve radikal prostatektomi Gleason skorları korelasyonunun kötü olduğunu, prostatektomi sonrasında vakaların %31'inde Gleason skoru artışı ve %5.7'sinde Gleason skorunda azalma olduğunu saptamışlardır.¹³ Çalışmamızda biyopsi Gleason skoru ile prostatektomi

Gleason skoru arasında %57.8'lik bir uyum olduğu gözlemlendi. Hastaların %23.6'sında skorda ± 1 (n=9) farklılık saptanırken, 4 vakada 1 birim azalma, 4 vakada 2 birim artış olduğu gözlemlendi. İğne biyopsi skorları ile prostatektomi skorları arasındaki farklar; iğne biyopsisi skorlarının gereğinden fazla olmasından çok, gereğinden düşük derecelendirilmesinden kaynaklanmakta gibi görünmektedir. Ancak, iğne biyopsisinin gereğinden fazla derecelendirilmesi de söz konusudur. Epstein JI, iğne biyopsilerinde %15 daha düşük derece karsinom ile bunların prostatektomilerini inceleyerek benzer sonuçlar bulmuşlardır.¹⁴ Bu sonuçlara bağlı olarak biyopsi Gleason skorunun radikal prostatektomide tümör evresi için belirleyici olamayacağı bilgisi literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da ortaya konulmuştur.

Boccon ve ark., PSA ≤ 10 ng/ml olan mikrofokal kanserli hastaların %98 oranında organa sınırlı olduğunu söylerken,⁸ benzer şekilde çalışmamızda biyopside tümör çapı ≤ 2 mm olan hastaların prostatektomi spesimenlerinde %71.4 oranında hastalığın organa sınırlı olduğu gözlemlenmiştir. Diğer taraftan biyopside mikrofokal kanserli olan hastaların %45-70'inin prostatektomi spesimenlerinde ciddi kanser varlığı (Gleason skoru ≥ 7 ve tümör volümü > 5 ml) tespit edilebilir.⁸

Epstein JI, biyopside orta derecede diferansiye (Gleason ≤ 6) tümörü ve PDA dansitesi < 0.15 olanlarda tümörün odağın %50'sinden azını oluşturması halinde, bunun yüksek ihtimalle önemsiz bir prostat kanserine işaret edeceğini belirtmiştir.¹⁴ Gardner, daha katı bir tanımlama yaparak, biyopsi örneğinin %5'inden az yer kaplayan orta derece diferansiye ve Gleason derecesi 4 ol-

mayan tümörlerin önemsiz bir kanserin prediktörü olduğunu rapor etmiştir.¹⁵ Çalışmalar biyopside mikrofokal önemsiz bir tümörün saptanması durumunda prostatektomi spesimeninde %35 ihtimalle yine önemsiz tümörün çıkarılabileceğini ortaya koymuştur.⁵⁻⁸ Yani %65 ihtimalle biyopsidekinden daha fazla tümör yükü olabileceğinin de altını çizmiştir. Çalışmamızda tümör yüzdelere bakıldığında, biyopside kanser pozitif biyopsi odağı saptanma oranı 3.9 ± 1.1 iken, prostatektomide bu oranın 19 ± 9.1 olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Bu sonuç da biyopside mikrofokal tümörün prostatektomi materyalindeki mikrofokal tarzda kanser varlığını öngörmediği sonucunu bir kez daha ortaya koymuştur.

Bazı vakalarda biyopside tek bir mikroskobik prostat kanserinin neden hastalığın gerçek hacmini olandan düşük gösterebildiğinin en olası açıklaması; bir TRUS kılavuzlu prostat biyopsisi ile ilişkili örnekleme hatasından kaynaklanabileceğidir.

Negatif bir sekstant örneklemeden sonra ikinci bir biyopsi gereçiren hastaların %20-30'unun prostat kanserini olarak teşhis edileceğini ortaya koyan pek çok araştırmacı tarafından bu örnekleme hatasının klinik destekleri sunulmuştur.^{6,7} Ancak daha da önemlisi, ikinci ya da daha sonraki denemelerde teşhis edilen bu karsinomların az bir kısmının (%10-35) yüksek seviye tümörler (Gleason puanı ≥ 7) olduğunun gözlenmesidir.^{6,7}

Çalışmamız 1996-2002 arası yapılan biyopsileri kapsadığından ve o dönemde 10-12 kadran biyopsi örnekleme yaygın yapılmadığından sekstant biyopsinin dezavantajı olarak sonuçlar biraz farklı çıkmış olabilir. Biyopside mikrofokal prostat kanseri saptanan has-

taların prostatektomi spesimeninde gerek Gleason skoru, gerek tümör yüzdesi, gerekse tümörün organa sınırlı olup olmadığını öngörebilmek için genişletilmiş biyopsi örnekleri ile yapılmış daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalar ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CaPSure) a national disease registry. *J Urol* 2004; 171: 1393-401.
2. Hoedemaeker RF, Rietbergen JBW, Kranse R, et al. Histopathological prostate cancer characteristics at radical prostatectomy after population based screening. *J Urol* 2000; 164: 411-5.
3. Ravry V, Szabo J, Toublanc M, et al. A single positive biopsy in six does not predict a low volume prostate tumour. *Br J Urol* 1996; 77: 724-8.
4. Lee AK, Doytchinova T, Chen MH, et al. Can the core length involved with prostate cancer identify clinically insignificant disease in low risk patients diagnosed the basis of a single positive core? *Urol Oncol* 2003; 21: 123-7.
5. Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, et al. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? *Urology* 2004; 64: 544-50.
6. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992; 148: 829-32.
7. Hoedemaeker RF, Van der Kwast RF, Schroder FH. The clinical significance of a small focus of well-differentiated carcinoma at prostate biopsy. *BJU Int* 2003; 92 (Suppl 2): 92-6.
8. Boccon-Gibod LM, Dumoncet O, Toublanc M, et al. Microfocal prostate cancer: a comparison of biopsy and radical prostatectomy specimen features. *Eur Urol* 2005; 48: 895-9.
9. Boccon-Gibod LM, Barry de Longchamps N, Toublanc M, et al. Prostate saturation biopsy in the reevaluation of microfocal prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 961-4.

10. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of malignant tumours. 5th ed. Sobin LH, Wittekind Ch., editor. New York: Wiley-Liss.; 1997; 170-3.
11. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 868-78
12. Leroy X, Aubert S, Villers A, et al. Minimal focus of adenocarcinoma on prostate biopsy: clinicopathological correlations. *J Clin Pathol* 2003; 56: 230-2.
13. Rubin MA, Dunn R, Kambhan N, et al. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1634-40.
14. Epstein JI. Pathological assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am* 2001; 28: 567-94.
15. Gardner TA, Lerner ML, Schlegel PN, et al. Microfocal prostate cancer: biopsy cancer volume does not predict actual tumor volume. *Brit J Urol* 1998; 81: 839-43.