

Eficacia del examen digital rectal de la próstata y antígeno prostático específico en la detección del cáncer de próstata.

VALDIVIA INFANTAS Isaac, QUIROA Fernando*, AGUIRRE CASTAÑEDA Roxana, ALARCON Edith, DEL CASTILLO Alfonso*, GARCÍA José*, PAUCAR Alex*, LOZA MUNARRIZ César**, MEDINA NINACONDOR Raúl***, MELGAREJO Weymar***, ZEGARRA MONTES Luis&.

SUMMARY

Objective: To assess the efficacy of the Rectal Digital Test (RDT) and the Prostate Specific Antigen (PSA) in the detection of prostate cancer. *Material and methods:* It has been made a retrospective study at the Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) for the period 1977 – 1999. Clinical records of the patients that went to the Urology Service presenting prostatic symptomatology and that fulfill the inclusion criteria were revised. The efficacy of the diagnosis trials was assessed with the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). There was assessed the association to any trial with the histologic differentiation level and the perineural infiltration. *Results:* From 112 patients only 80 could be evaluated, 46(57.5%) patients confirmed prostate cancer by histologic study and 38(82.7%) of them presented abnormal RDT and PSA > 4 ng/ml. From 62 patients with abnormal RDT 40(64.5%) of them presented cancer. The PSA >10 ng/ml was detected in 59 patients and 42(71.27%) of them suffered from cancer. For an abnormal RDT and a PSA >4 ng/ml, the sensitivity was 0.95, the specificity 0.65, the PPV 0.76 and the NPV 0.73. Both positive trials were associated with a poor level of histologic differentiation. *Conclusion:* In the population studied the abnormal RDT and the PSA > 4 ng/ml are efficacy to detect prostate cancer. (*Rev Med Hered* 2002; 13: 125-130).

KEY WORDS: Prostate specific antigen, rectal digital test of the prostate, prostate cancer.

* Médico Residente Universidad Peruana Cayetano Heredia. Servicio de Urología, Dpto. de Cirugía. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

** Médico Asistente Servicio de Nefrología, Dpto. de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Asociado, Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*** Médico Asistente Servicio de Urología, Dpto. de Cirugía, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Asociado, Dpto. Cirugía, Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

& Jefe Servicio Urología, Dpto. de Cirugía, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Principal, Dpto. de Cirugía. Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del Examen Digital Rectal (EDR) y del Antígeno Prostático Específico (APE) en la detección del cáncer de próstata. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) en el período 1977 y 1999. Se revisaron las historias clínicas de pacientes que acudieron al Servicio de Urología con sintomatología prostática y que cumplieron con los criterios de inclusión. La eficacia de las pruebas diagnósticas se evaluó con la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), además evaluamos la asociación de cada prueba con el grado de diferenciación histológica e infiltración perineural. **Resultados:** De 112 pacientes solo 80 fueron evaluables. En 46(57.5%) pacientes se confirmó cáncer prostático por estudio histológico de los cuales 38(82.7%) presentaron EDR anormal y APE>4ng/ml. De 62 pacientes con EDR anormal 40(64.5%) presentaron cáncer. El APE >10 ng/ml se detectó en 59 pacientes y 42(71.27%) de ellos tuvieron cáncer. Para un EDR anormal y APE >4ng/ml, la sensibilidad fue de 0.95, la especificidad de 0.65, el VPP de 0.76 y el VPN de 0.73. Ambas pruebas positivas se asociaron a pobre grado de diferenciación histológica. **Conclusión:** En la población estudiada el EDR anormal y el APE > 4 ng/ml son eficaces en la detección de cáncer de próstata. (*Rev Med Hered* 2002; 13: 125-130).

PALABRAS CLAVE: Antígeno prostático específico, examen digital rectal de la próstata, cáncer de próstata.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la causa más común de cáncer en hombres en los Estados Unidos de Norteamérica y es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón (1). En el ámbito nacional sólo se cuenta con el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana que señala que entre los años 1990-1991, esta enfermedad ocupó el segundo lugar como patología neoplásica después del cáncer de estómago en hombres (2). El cáncer de próstata se incrementa con la edad, el 77% de los casos nuevos diagnosticados están por encima de los 65 años (3). Para todas las edades la raza negra por razones no claras aún, presenta mayor probabilidad de desarrollar este tipo de neoplasia en comparación con la raza blanca (4-9).

El examen digital rectal (EDR) de la próstata es el método clínico más útil para el diagnóstico de cáncer de próstata siempre y cuando el tumor tenga un volumen que pueda ser palpado por el examinador. Es importante señalar que en el 70% de los casos el cáncer de próstata se desarrolla en la zona periférica la cual se encuentra al alcance del evaluador. Nuestra capacidad para diagnosticar el cáncer de próstata ha mejorado, debido al desarrollo del dosaje sérico del Antígeno Prostático Específico (APE) como un marcador tumoral. Usando el APE en combinación con el EDR, los médicos se encuentran en la capacidad de diagnosticar el cáncer de próstata en estadíos más

tempranos y por ende disminuir la mortalidad y morbilidad de esta enfermedad (10-29).

En el cáncer temprano la verdadera sensibilidad y especificidad del APE son desconocidas, se describe que la sensibilidad va de 65% a más de 80% con baja especificidad. Para el EDR de la próstata, la sensibilidad descrita está por encima de 50% y con alta especificidad (13-16, 27, 28).

El propósito del presente estudio es poder evaluar la eficacia de estos parámetros en relación con los resultados de la biopsia prostática por vía transrectal en la detección de pacientes con sospecha de cáncer de próstata.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio es de tipo retrospectivo, descriptivo, producto de la revisión de las historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Urología del HNCH de Lima-Perú, desde Mayo de 1997 a Abril de 1999, que acudieron por presentar síntomas del tracto urinario bajo y a quienes se les realizó el estudio de biopsia prostática por vía transrectal por tener un EDR sugestivo de cáncer y/o niveles séricos de APE elevados (>4ng/ml).

El dosaje sérico del APE se analizó por el ensayo IMX ABBOTT. Los valores obtenidos fueron clasificados en rangos de 0 a 4ng/ml, de 4.1 a 10ng/ml y >10ng/ml.

Tabla N°1. Población estudiada según edad.

EDAD	n (%)
55 - 65 a	23 (28.7)
66 - 73 a	19 (23.8)
74 - 79 a	20 (25.0)
80 - 94 a	18 (22.5)
TOTAL	80 (100.0)

Tabla N°2. Relación entre el examen digital rectal y biopsia de próstata.

	EDR (+)*	EDR (-)**	TOTAL
BIOPSIA (+)	40	6	46
BIOPSIA (-)	22	12	34
TOTAL	62	18	80

p < 0.029
 * Sospecha de cáncer
 ** No sospecha de cáncer

El EDR de la próstata fue realizado por los médicos del Servicio de Urología. Si al EDR se le encontraban irregularidades, asimetría, zonas induradas o presencia de nódulos indurados, estos pacientes eran considerados sospechosos de tener cáncer de próstata.

En las biopsias de próstata se tomaron 6 muestras por vía transrectal bajo control ecográfico, en las zonas conocidas (base, media y ápex de ambos lóbulos), las cuales fueron revisadas por los patólogos e informadas como cáncer de próstata con un score asignado de Gleason, como Prostatitis Crónica o Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).

Se consideraron como criterios de inclusión los siguientes: varones mayores de 50 años con sospecha de cáncer de próstata y estudios completos de APE, EDR y biopsia prostática por vía transrectal.

Los datos obtenidos fueron almacenados en el programa Microsoft Excel, se utilizó el programa estadístico Stata versión 5 en el cual se calculó el Chi cuadrado, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

RESULTADOS

Se revisaron 112 historias clínicas de pacientes

Tabla N°3. Relación del dosaje sérico de APE y resultado de la biopsia.

APE	BIOPSIA (+) CANCER	BIOPSIA (-) NO CANCER	TOTAL
0 - 4 ng/ml	2	10	12
4.1 - 10 ng/ml	2	7	9
> 10 ng/ml	42	17	59
TOTAL	46	34	80

p = 0.00

Tabla N°4. Criterios para biopsia de próstata con resultados.

	EDR (+)	APE >4ng/ml	EDR (+) y APE >4 ng/ml	TOTAL
CANCER	2 (4.3%)	6 (13.0%)	38 (82.7%)	46 (57.5%)
NO CANCER	10 (29.4%)	12 (35.3%)	12 (35.3%)	34 (42.5%)
TOTAL	12 (15.0%)	18 (22.5%)	50 (62.5%)	80 (100.0%)

Tabla N°5. Capacidad de discriminación diagnóstica del examen digital rectal y del antígeno prostático específico.

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
EDR Anormal	0.87	0.35	0.65	0.66
APE Anormal	0.96	0.30	0.65	0.83
EDR Y APE Anormales	0.95	0.65	0.76	0.73

con sospecha de cáncer de próstata, de las cuales 80 fueron incluidos en el estudio. La edad promedio fue de 72.6 ± 9.3 años con un rango de 55 a 94. La distribución según edad, estratificadas en cuartiles se puede observar en la tabla N°1.

El 97.5% de nuestros pacientes fueron de raza mestiza y el 2.5% de raza blanca o negra. El 96% de los pacientes tuvieron sintomatología del tracto urinario bajo (chorro urinario débil 67.5%, nicturia 47.5%, polaquiuria 45%, goteo post-miccional 26.3%, retención urinaria aguda 48.8%, hematuria 5%, disuria 31.3%, tenesmo vesical 16.3%) y síntomas de enfermedad metastásica como baja de peso 6.3% y dolor óseo 7.5%.

El EDR de la próstata fue sugestivo de cáncer en 62 (77.5%) pacientes de los cuales 40 (64.5%) fueron confirmados por histología, encontrándose asociación estadística entre ambos ($p < 0,029$) (Tabla N° 2), así como entre el EDR anormal y un mayor número de pacientes con infiltración perineural ($p=0,009$). Los valores de APE fueron: de 0 a 4ng/ml, con 12 pacientes de los cuales 2 (16%) presentaron cáncer; de 9 pacientes entre 4.1 a 10ng/ml, 2 (22.2%) tuvieron cáncer y de 59 pacientes con $>10\text{ng/ml}$, 42 (71.2%) tuvieron cáncer, encontrándose asociación entre un APE $>10\text{ng/ml}$ con un mayor número de casos de cáncer diagnosticados ($p=0.000$) (Tabla N°3). El APE $> 10\text{ng/ml}$ se asoció también con un mayor número de pacientes con pobre grado de diferenciación histológica (Gleason 8-10) ($p=0,006$).

De todas las biopsias prostáticas realizadas 46

(57.5%) tuvieron diagnóstico de cáncer, 32 (40%) HPB y/o Prostatitis Crónica y 2 (2.5%) diagnóstico de Hiperplasia Prostática Atípica. De los 12 (15%) pacientes que tuvieron indicación de biopsia prostática por EDR anormal sólo 2 (2.5%) presentaron cáncer, por APE elevados fueron 18 (22.5%) de los cuales 6 (13%) presentaron cáncer y la indicación para la biopsia por presentar ambas pruebas como anormales fue para 50 (62.5%) pacientes de los cuales 38 (82.7%) fueron diagnosticados de cáncer (Tabla N°4).

En 9 (18.8%) pacientes con cáncer de próstata encontramos metástasis óseas al estudio gammagráfico, uno de estos a su vez a nivel pulmonar. El compromiso óseo más frecuente correspondió a columna vertebral.

El EDR anormal tuvo una sensibilidad de 0.87, una especificidad de 0.35, un VPP de 0.65 y un VPN de 0.66. Para el dosaje sérico del APE anormal ($>4\text{ng/ml}$) la sensibilidad fue de 0.96, la especificidad de 0.3, el VPP de 0.65 y el VPN de 0.83; para ambas pruebas consideradas como anormales la sensibilidad fue de 0.95, la especificidad de 0.65, el VPP de 0.76 y el VPN de 0.73 (Tabla N° 5).

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata se ha convertido a nivel mundial en un problema social, económico y de salud, pues estamos llegando a una sociedad de varones de edad avanzada con una esperanza de vida, que para nuestro medio, bordeará los 70 años (46). Los reportes señalan que la efectividad del EDR para detectar cáncer de próstata se eleva cuando se emplea en conjunto con el APE (10,37). Roberts y col. describen una disminución en la incidencia de mortalidad de cáncer de próstata en los Estados Unidos de América entre 1980 y 1997, la cual atribuyen a un diagnóstico precoz debido al uso del dosaje sérico del APE y al tratamiento temprano (33). Para Catalona, el tamizaje solo con el APE puede incrementar la frecuencia de detección de cáncer de próstata (38). En nuestro estudio también encontramos el uso de ambas pruebas aumenta la frecuencia de detección de cáncer.

Pero, la elevación del APE no es específica del cáncer. Su concentración puede estar incrementada en pacientes con HPB y Prostatitis. Stamey menciona que los valores séricos del APE aumentan en promedio 0.3 ng/ml por cada gramo de tejido hiperplásico presente (13). Algunas maniobras como el EDR, ecografía transrectal y el masaje de la próstata tienden a producir elevaciones mínimas y pasajeras en los niveles del APE; la eyaculación produce elevaciones significativas y

temporales, mientras que la resección transuretral (RTU) y la biopsia de la próstata causan elevaciones significativas y duraderas (17-19,37).

En el presente estudio del total de pacientes con sospecha de cáncer al EDR ó según dosaje sérico del APE, 40% tuvieron diagnóstico histológico de HPB o Prostatitis Crónica. Eskew y col. desarrollaron un estudio en el cual se practicó biopsia prostática guiadas por ecografía transrectal a pacientes con sospecha de cáncer de próstata, por EDR anormal o niveles del APE elevados (>4ng/ml), encontrando que de 80 pacientes sospechosos solo 46 (57.5%) tuvieron diagnóstico de cáncer de próstata y 34 (42.5%) diagnóstico de HBP y/o prostatitis crónica (34). Debemos tener presente que en este grupo de pacientes con diagnóstico HBP o prostatitis, se les debe realizar una biopsia prostática control dentro del año, dado que pertenecen al grupo de pacientes con No Evidencia de Malignidad (NEM), pues existen estudios que confirman que los pacientes con NEM a la biopsia inicial, tienen 23 a 26% de riesgo de presentar cáncer dentro del año de seguimiento (35-36).

Estos avances en la detección del cáncer de próstata son debidos a que desde hace varios años se ha hecho conciencia tanto entre médicos como en la población del significado del cáncer de próstata y sobre todo del diagnóstico precoz que tiene tasas importantes de curación (37,39-41).

El 4.3% de nuestros pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer incidental, encontrados en piezas operatorias de adenomectomía prostática transvesical y resección transuretral de próstata. Se informan porcentajes entre 20 a 28% para esta característica de cáncer de próstata incidental.

La sensibilidad de ambas pruebas fueron mayores a las descritas y la especificidad fue menor a las conocidas, en tanto que los VPP encontrados son superiores a los vistos en otros estudios (43-45). El EDR y el APE anormales tuvieron correlación con un mayor número de diagnósticos de cáncer, con un mayor número de casos con pobre diferenciación histológica (Gleason 8-10) y con un mayor número de biopsias con infiltración perineural; esto es debido a que la población que acude a nuestra consulta presenta cáncer de próstata en estadios avanzados.

En conclusión, en nuestra población al usar el EDR de la próstata y el dosaje sérico del APE (> 4ng/ml) en forma conjunta se obtiene una mayor eficacia en la detección de cáncer de próstata.

Correspondencia:

Luis Zegarra Montes.
Servicio de Urología. Departamento de Cirugía. Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado s/n. Urb. Ingeniería. San Martín de Porres. Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Parker SL, Tone T, Bolden S, et. al: Cancer Statistic, 1996. CA A cancer journal for clinicians. 1996; 46:5-27.
2. Centro de investigación en Cancer "Maes-Hellen": Registro de cáncer de Lima Metropolitana 1990 – 1991. Instituto de Enfermedades Neoplásicas. 1995; Lima.
3. Ries L, Kosary CI, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistic Review 1973 – 1994: tables and graphs. National Cancer Institute. NIH Publication Number 97-2789. Bethesda, MD, 1997.
4. Abdalla I, Ray P, Vijayakumar S. Race and serum prostate- specific antigen levels; current status and future directions. Semin Urol Oncol 1998; 16: 4207-13.
5. Pettanay C, et al. PSA and pathological features of prostate cancer in black and white patient: A comparative study based on radical prostatectomy specimens. J. Urology. 1996; 160:437-442.
6. Fowler J, Bigler S, et al. Prostate Specific Antigen in Black and white men after hormonal therapies for prostate cancer. J Urology 1997; 158: 150-154.
7. Smith D, Bullock A, Catalona W. Racial differences in operating characteristics of prostate cancer screening test. J Urology 1997; 158:1861-1866.
8. Morgan TO, Jacobson SJ, Mc Carthy WF, et al. Age specific references ranges for prostate- specific antigen in African American Men. N Engl J Med 1996; 335: 304-310.
9. Ross RK, Bernsten L, Lobo RA, et al. 5- Alpha – reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet 1992; 339: 887.
10. Richie J, Catalona W, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. Urology 1993; 42: 365-374.
11. Stamey TA, Ekman PE, Blankenstein MA. Tumor markers. Scand J Urol Nephrol suppl. 1994; 162: 73.
12. Schellhammer PL, Wrigit GL Jr. Biomolecular and Clinical Characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. Urol Clin N Amer 1993; 20: 597.
13. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate specific antigen as a serum marker for carcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317: 909-16.
14. Arcangeli CG, Omstein DK, Keetch DW, et al. El antígeno prostático específico como prueba de

- detección selectiva del cáncer de próstata. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2,333-345
15. Reissigl A, Bartsch G. El antígeno prostático específico como prueba de detección selectiva. La experiencia de Austria. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2357-365.
 16. Bangma Chris, Rietbergen John, et al. El antígeno prostático específico como prueba de detección selectiva: La experiencia de Holanda. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2347-355.
 17. Ornstein D, Rao G, Smith D, et al. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and porcentaje of free prostate specific antigen levels. *J Urology* 1997; 157: 195-198.
 18. Tchetchen M, Oesterling J. Efectos producidos por la prostatitis, la retención urinaria, la eyaculación y la deambulación sobre los niveles séricos de antígeno prostático específico. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2,315-325.
 19. Klein L, Lowe F. Efectos de la manipulación prostática sobre los niveles del antígeno prostático específico. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2325-333.
 20. Richardson T, Oesterling J. Valores de referencia específicos para la edad del antígeno prostático específico sérico. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2387-401.
 21. Kirollos M. Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate specific antigen and age. *J Urology* 1997; 158: 143-145.
 22. Borer J, Sherman J, et al. AGE specific prostate specific antigen references ranges: population specific. *J Urology* 1998; 159: 444-448.
 23. Ara Y, Maeda H, et al. Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsy for detecting prostate cancer in Japanese patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urology* 1997; 158: 861-864.
 24. Beduschi M, Oesterling J. Densidad del antígeno prostático específico. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2,367-378.
 25. Carter B, Pearson J. Velocidad del antígeno prostático específico y mediciones repetidas del antígeno prostático específico. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 2, 379-385.
 26. Prestigiacomo A, Stanley T. Can Free and total PSA and prostate volumen distinguish between men with negative and positive systematic Ultrasound guided prostate biopsies. *J Urology* 1997; 157: 189-194.
 27. Bangma Ch, Rietbergen J, et al. The Free-to- total prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urology* 1997; 157: 2191-2196.
 28. Smith DS, Catalona W. Rate of change in serum PSA levels as a method for prostate cancer detection. *J Urology* 1994; 152: 1163.
 29. Tierney L, Mc Phee S, Ppadakis M. Current, Median Diagnosis & Treatment. A Lange Medical Book. 1999.
 30. Pow-Sang JM, Pow-Sang JE. Patología de los Tumores de Próstata. Tratado de Urología Oncológica. Imprenta Pirámida. Lima – Perú. 1997. pag: 5-7.
 31. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 1995; 23:1401-1405.
 32. Carter HB, Coffey OS. The prostate: an increasing medical problem. *Prostate* 1990; 16:39-48.
 33. Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997 and update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. *J Urology* 1999; 161:529.
 34. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 Region Prostate Biopsy in superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the Prostate. *J Urology* 1997; 157:199-202.
 35. Miller Craig M, Orozco R, Veltri R. Repeat biopsy cancer incidence rate following a negative, High Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia (HG-PIN) or suspicious diagnosis. *J Urology* 1999; 161 suplement: 73.
 36. Robbani F, Stroumbaris N, Kava B. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urology* 1998; 159:1247-1250.
 37. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am* 1993; 20:713.
 38. Catalona W, Smith D, et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-954.
 39. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urology* 1994; 152:1843-1849.
 40. Catalona WJ. Surgical Management of prostate cancer. *Cancer* 1995; 75:1903-1908.
 41. Catalona WJ. Drug therapy: Management and treatment of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994; 331:994
 42. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer: prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997; 126:394.
 43. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy who need it? *J Urology* 1996; 156:1496.
 44. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate-specific-antigen values. *J Urology* 1994; 151:1571.
 45. Fleshner NE. Indications for transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. *J Urology* 1997; 157:556.
 46. INEI: Censo de población 1993-Estimaciones y Proyecciones de Población 1950-2050.