

## OPTIMIZACIÓN DE ESQUEMAS DE PUNCIÓN EN BIOPSIA ECODIRIGIDA PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

DRS. FERNÁNDEZ M, OLMEDO T, \*RODRÍGUEZ X, \*RAMIS C, MARCHANT F, OLEA M, DÍAZ P, FRÍAS J, CUEVAS M, INT. OLIVERA M.

Servicio de Urología y \*Anatomía Patológica, Hospital San José. Departamento de Urología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### RESUMEN

*El esquema clásico de biopsias por sextantes ha demostrado ser insuficiente en el diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, aún no existe consenso en cuanto a número y zonas a biopsiar durante este procedimiento, existiendo numerosas propuestas al respecto en la literatura. Los estudios han descrito un mayor rendimiento con biopsias dirigidas hacia la zona lateral. Efectuamos un estudio prospectivo comparando la sensibilidad de los distintos focos en forma individual, evaluándose diversas combinaciones de éstos con el fin de generar una estrategia óptima en términos de detección y número de muestras.*

*Se incluyeron 110 pacientes consecutivos sometidos a biopsia de próstata. Se registró edad, APE, volumen prostático, Gleason, tacto rectal y morbilidad derivada del procedimiento. Además de la biopsia rutinaria por sextantes en ubicación parasagital, se agregaron dos muestras laterales a cada lado, en la base y en la zona media. En próstatas > 50 cc se agregaron dos muestras de la zona de transición. Se calculó el rendimiento de cada foco de biopsia en forma separada, analizándose varios esquemas derivados de distintas combinaciones, comparándose con pruebas no paramétricas.*

*Treinta y nueve (35,5%) de los pacientes presentó cáncer en la biopsia. Estos pacientes eran de mayor edad ( $p=0,056$ ), tenían próstatas más pequeñas ( $p=0,028$ ) y APE más elevados ( $p=0,0003$ ). El esquema clásico por sextantes detectó sólo el 69,2% de los cánceres en comparación con el esquema de 10 muestras ( $p=0,001$ ), este rendimiento se mantuvo al eliminar la muestra de la base de la zona lobular media, obteniéndose de esta manera una combinación óptima compuesta por 8 muestras. Esta tendencia se mantuvo al analizar según APE, volumen prostático y tacto rectal, siendo significativa en próstatas < 50 cc ( $p=0,008$ ), en pacientes con TR negativo ( $p=0,003$ ) y con APE < 10 ng/ml ( $p=0,004$ ). Se constató una morbilidad baja, no diferenciándose significativamente de la publicada en series con 6 muestras.*

*La biopsia ecodirigida debiera incluir al menos 8 muestras, incluyéndose la zona lateral basal y media, el ápex y la media de la zona lobular media. El mayor número de muestras no implica una mayor morbilidad.*

### ABSTRACT

*The classical sextant biopsy scheme has been shown to underestimate the diagnosis of prostate cancer. An optimal protocol has yet to be defined. Several studies have demonstrated an increased cancer detection rate with laterally directed biopsies. We compared the sensitivity of different cores individually and evaluated several combinations in order to generate an optimal biopsy strategy.*

*Records of 110 consecutive patients who underwent transrectal biopsy of the prostate were prospectively analyzed. Age, PSA, prostate volume, Gleason score, DRE and complications were registered. Lateral peripheral zone (base and mid gland) in addition to standard sextant biopsy were done in each patient.*



*Transition zone biopsy was added in prostate > 50 cc. Detection rate of each core was calculated in a separated way and the sensitivity of different combinations was compared with nonparametric tests. Cancer was detected in 39 (35.5%) patients. These individuals were older ( $p=0.056$ ), had smaller prostates ( $p=0.028$ ) and a higher PSA ( $p=0.0003$ ). The classical sextant scheme detected only 69.2% of them compared to the 10 core biopsy regimen ( $p=0.001$ ). Eliminating the lobar base biopsy from the 10 core scheme resulted in an 8 biopsy peripheral zone regimen with same detection rate. This trend persisted if stratified by PSA, prostate volume and DRE, being statistically significant for prostates < 50 cc ( $p=0.008$ ), in patients with negative DRE ( $p=0.003$ ) and PSA < 10 ng/ml ( $p=0.004$ ). Complications had a low incidence not significantly different from the frequency reported in series with sextant schemes. A transrectal ultrasound guided prostate biopsy protocol should at least include 8 cores, including the lateral base, lateral mid gland, mid lobar mid gland and apex. Complications are not more frequently seen in extended core schemes.*

## INTRODUCCIÓN

La biopsia transrectal de próstata constituye el procedimiento de elección para obtener muestras de tejido de alta calidad para análisis histopatológico en el paciente con sospecha de cáncer prostático. Hodge<sup>1</sup> demostró que la realización de biopsias randomizadas por sextantes era superior a la dirigida a lesiones sospechosas, constituyéndose de esta manera en el "gold standard" de ésta técnica. En este esquema las muestras son obtenidas en una ubicación parasagital a distancias equivalentes entre el borde lateral y la línea de la próstata en la base, zona media y ápex de cada lóbulo. Stamey<sup>2</sup> optimizó el rendimiento de este esquema lateralizando las muestras. Sin embargo, posteriormente, numerosos grupos han evaluado muestreos más extensos, incluyendo mayor número de muestras y/o distintas ubicaciones, estableciéndose de acuerdo a esto falsos negativos de aprox. 30% para el esquema clásico. Por otro lado, se ha demostrado una mayor sensibilidad al agregar muestras laterales y al incrementar el número de muestras, siendo controversial la obtención de muestras de la zona de transición. Asimismo, se ha documentado la importancia del volumen prostático, siendo menor el rendimiento de la biopsia en próstatas >50 cc<sup>3</sup>.

Efectuamos un estudio prospectivo evaluando la eficacia de focos específicos en forma separada y comparando la sensibilidad de ellos. Posteriormente, estudiamos las diversas combinaciones de éstos, con el fin de generar una estrategia óptima en términos de detección y número de muestras.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Ciento diez pacientes fueron sometidos a biopsias transrectales de próstata en forma consecutiva entre los

meses de abril de 2003 y marzo de 2004. La indicación para la realización de éstas fue un tacto rectal (TR) alterado (16,3%) y/o un antígeno prostático específico (APE) mayor a 4 ng/ml (83,7%).

Se registró edad, APE, TR, volumen prostático y antecedentes de biopsia previa en todos los casos, comparándose las distintas poblaciones según variables con pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney U). En pacientes con cáncer se registró, además, el score de Gleason. Al momento del control se investigó dirigidamente acerca de complicaciones derivadas del procedimiento.

Los procedimientos se llevaron a cabo con un equipo de ecografía Pie Medical<sup>®</sup> con un transductor endocavitario bipolar de 5,0 MHz. La toma de muestras se realizó con una pistola automática (Mannam ProMag 2,2) y agujas calibre 18. El tamaño de las muestras fue de 1,2 cm. La próstata fue medida en tres dimensiones, calculándose el volumen con la fórmula elipsoide prostática.

Se realizó biopsia por sextantes según el esquema clásico (parasagital equidistante entre la línea media y el borde lateral), puncionándose la base, la zona media y el ápex. En todos los pacientes se agregaron 4 muestras de la zona lateral periférica, en la base y en la zona media de la glándula (Figura 1). En próstatas >50 cc se efectuaron, además, 2 muestras de la zona de transición.

Cada espécimen fue rotulado y procesado en forma separada, calculándose la tasa de detección para cada uno de ellos. El hallazgo de neoplasia intraepitelial fue catalogado como negativo para cáncer. Posteriormente, se diseñaron diversas combinaciones, comparándose las tasas de detección con la prueba no paramétrica de Mc Nemar. Se efectuó, además, el mismo análisis, categorizando los pacientes según APE, TR, edad y volumen prostático.



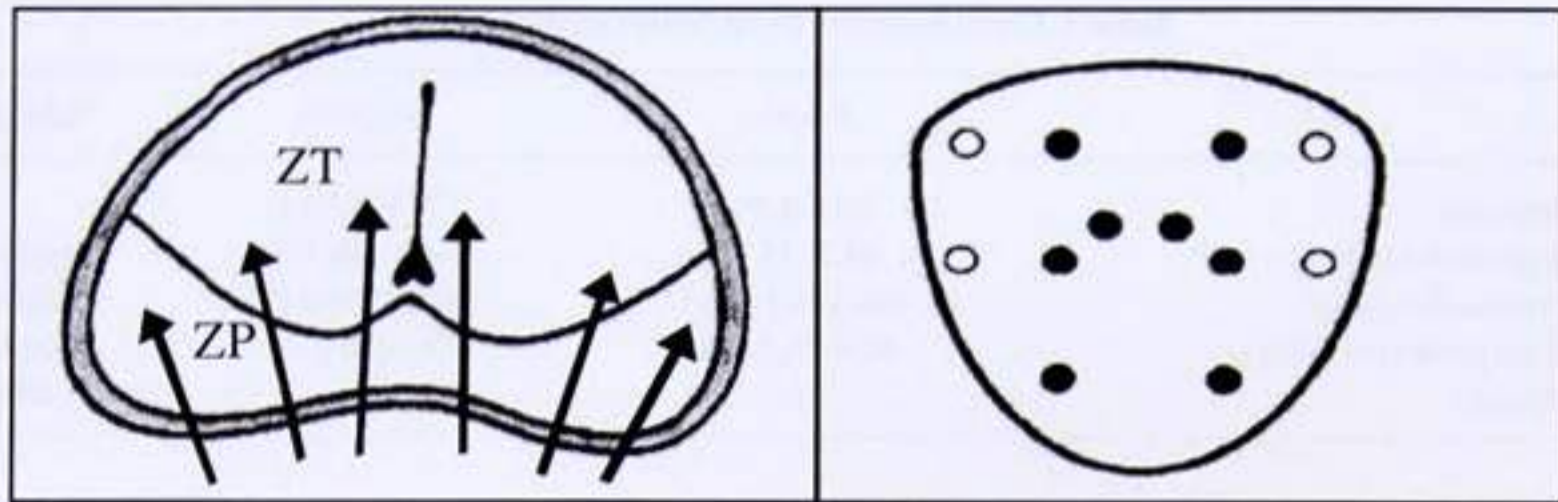


Figura 1 Localización de muestras.

Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$  para todas las pruebas.

### RESULTADOS

Se detectó cáncer en 39 pacientes (35,5%). Trece casos (33,3%) presentaron un TR alterado mientras que 26 (66,7%), se etapificaron como T1c. El grado tumoral más frecuente fue el Gleason 6 (3+3), observándose una ma-

yor frecuencia de tumores más agresivos en aquellos casos detectados con el esquema clásico (Figura 2). En la Tabla 1 se detallan las características de los grupos de pacientes según el resultado de la biopsia, observándose pacientes de más edad, antígenos más elevados y volúmenes prostáticos más pequeños en el grupo positivo para cáncer, observándose para las últimas dos variables diferencias estadísticamente significativas.

Las tasas de detección global e individual para cada zona biopsiada se detalla en la Tabla 2. La biopsia apical

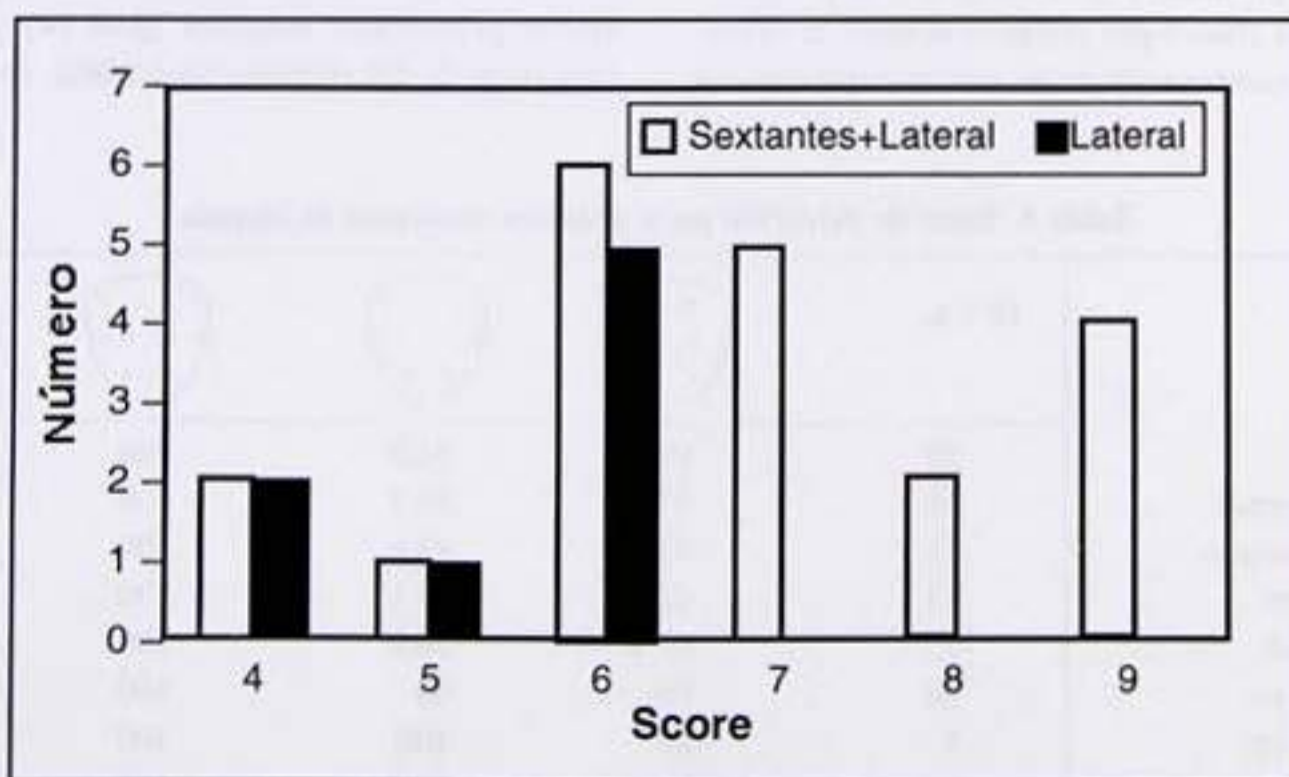


Figura 2. Score de Gleason según zona comprometida por tumor.  $p = 0,02$ .



**Tabla 1. Características de pacientes según biopsia**

	Positiva	Negativa	Valor p
Número (%)	39 (35,5%)	71 (64,5%)	
Edad promedio (rango)	68,7 (55-85)	66,1 (48-79)	0,056
APE promedio (rango)	106,1 (4,1-1035)	8,4 (0,36-24)	0,0003
Volumen prostático (rango)	44,9 (11,3-154)	53,1 (10-132)	0,028
TR alterado	13	5	0,0008

**Tabla 2. Tasas de detección global e individual**

	Tasa global	Tasa individual
Nº. Ca	39	39
% Lat. Base	61,5	20,5
% Lat. Med.	59	7,7
% Base	41	0
% Medio	59	7,7
% Ápex	53,8	2,6
% Lateral	82,1	28,2

se consideró como muestra lateral tomando en cuenta la disminución del diámetro de la próstata hacia el ápex. La tasa de detección para próstatas <50 cc fue de 45,3%, mientras que para las glándulas >50 cc fue de 21,7% (p=0,015).

El esquema clásico por sextantes detectó 28 cánceres (71,8%). La combinación de las seis muestras clásicas

con cuatro muestras laterales incrementó el rendimiento de la biopsia en forma significativa (p=0,001). Esta tasa de detección permaneció idéntica al eliminar la muestra basal de la zona lobular media, obteniéndose de esta manera un esquema ideal compuesto por 8 muestras. La comparación de este esquema con uno compuesto por 4 muestras laterales, además del ápex, arrojó un menor rendimiento para éste, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,25). La tendencia global se mantuvo, al analizar según subgrupos considerando APE, TR, volumen prostático y edad, siendo significativa en pacientes menores de 70 años (p=0,02), con APE < 10 ng/ml (p=0,004), TR negativos (p=0,003) y próstatas < 50 cc (p=0,008) (Tabla 3). La obtención de muestras de la zona de transición en próstatas > 50 cc no hizo variar los resultados.

Los cánceres confinados a la zona lateral se detectaron en pacientes con APE menos elevados (p=0,02), volúmenes prostáticos menores (p=0,74) y con menor frecuencia de TR alterados (p=0,0002), en comparación

**Tabla 3. Tasas de detección para distintos esquemas de biopsia**

	Nº Ca.				
Total	39	69,2	92,3	100	100
Tacto rectal normal	26	57,7	96,1	100	100
Tacto rectal alterado	13	92,3	84,6	100	100
PSA < 10 ng/ml	17	41,1	94,1	100	100
PSA > 10 ng/ml	22	86,3	90,9	100	100
Volumen < 50 cc	30	69	90	100	100
Volumen > 50 cc	9	80	100	100	100
Edad < 70 años	21	66,7	90,5	100	100
Edad > 70 años	18	72,2	94,4	100	100



**Tabla 4. Características de pacientes según zona comprometida**

	Sextante + Lateral	Lateral	Valor p
Número (%)	28	11	
Edad promedio (rango)	69,1 (55-85)	67,7 (60-72)	0,56
APE promedio (rango)	145,7 (4,4-1035)	9,0 (4,1-18,6)	0,02
Volumen prostático (rango)	46,1 (17,5-154)	42,4 (16-120)	0,74
TR alterado	11	2	0,0002

**Tabla 5. Morbilidad**

	%
Hematuria	23,6
Rectorragia	11,8
Hemospermia	7,3
Retención urinaria	0
Prostatitis	3,6
Sepsis	0
Consulta en urgencia	4,5

con aquellos pesquisados con el esquema clásico (Tabla 4). Asimismo, presentaron tumores de menor grado ( $p=0,017$ ) Figura 2.

La morbilidad derivada del procedimiento se presenta en la Tabla 5. Destaca la baja frecuencia de eventos significativos (4,5%), siendo considerados para estos efectos, aquellos que motivaron consulta en servicio de urgencia.

## DISCUSIÓN

Existen numerosos trabajos que describen un mayor rendimiento de la biopsia prostática al aumentar el número de muestras, sin embargo, no está claro si esta mayor tasa de detección es resultado exclusivamente del aumento del número o bien tiene importancia la localización de las muestras. Por lo mismo, existe controversia con respecto al esquema de punción ideal. Davis y cols publicaron recientemente una encuesta acerca de técnicas de biopsias transrectales entre urólogos de Norteamérica, destacando la existencia de gran variedad de esquemas en cuanto a

número y localización de las muestras, habiendo una tendencia a efectuar entre 8 a 12 muestras (60%), abarcando la zona lateral en la mayoría de los casos (78%), con o sin zona de transición o zona lobular media<sup>4</sup>.

La técnica por sextantes descrita por Hodge y posteriormente modificada por Stamey ha demostrado ser insuficiente en la detección del cáncer de próstata. La repetición de 6 muestras según la misma técnica, en una misma sesión, incrementa el rendimiento de la biopsia en un 30%<sup>5</sup>. Balbontín y cols dirigieron la segunda serie a la zona lateral, aumentando la detección en un 37%<sup>6</sup>. Sin embargo, estudios posteriores, comparando dos sesiones consecutivas de 6 muestras con una de 10, mostraron la superioridad de esta última<sup>7</sup>.

Eskew y cols<sup>8</sup> compararon por primera vez en forma prospectiva esquemas alternativos, incluyendo mayor número de muestras que la técnica clásica. La adición de muestras laterales y de la línea media, completando un total de entre 13 y 18, disminuyó los falsos negativos en un 35%.

La zona periférica de la próstata abarca entre el 70 y 80% de los adenocarcinomas de próstata, por lo cual es de gran trascendencia incluir muestras de la zona lateral. En nuestro trabajo esto ya se hace evidente al comparar esquemas de 6 muestras, destacando la mayor tasa de detección (69,2% v/s 92,3%) para la combinación de muestras laterales (base lateral, media lateral y ápex). El esquema de 10 muestras, aumenta la tasa en un 7,7% adicional. La biopsia de la base de la zona lobular media no presentó compromiso tumoral en forma individual, por lo cual la tasa de detección no se modificó al eliminarla del esquema de 10 muestras, obteniéndose de esta manera, un esquema ideal compuesto de 8 muestras. Estos resultados coinciden con los reportados por Presti<sup>9</sup>, el cual notó una disminución en sólo un 1% al eliminar la muestra de la base de la zona lobular media, proponiendo de esta mane-



ra una combinación 8 muestras. Esta tendencia es significativa en pacientes con próstatas pequeñas, APE <10 ng/ml y con TR negativos, lo cual sugiere un mayor rendimiento en la pesquisa de tumores más pequeños con un estadio más inicial.

La biopsia de la zona de transición no aportó al diagnóstico, lo cual coincide con otros estudios. La obtención de muestras de esta zona cobraría importancia en pacientes con biopsias previas<sup>10</sup>.

Con respecto al volumen prostático, existe una relación inversamente proporcional entre éste y la tasa de detección de cáncer, siendo nuestra detección significativamente mayor en pacientes con volúmenes <50 cc. Por otro lado, el porcentaje de cánceres detectados en una segunda biopsia es mayor en próstatas más grandes<sup>11,12</sup>. A pesar del aumento de muestras, esta tendencia se ha mantenido, haciéndose poco probable un error de muestreo. Se postula como causa la mayor presencia de hiperplasia benigna en estos pacientes, con la consiguiente elevación del APE.

Los tumores confinados a la zona lateral presentaron APE y grado tumoral más bajos, así como menor frecuencia de TR alterado. No existe un seguimiento suficiente como para catalogar a estos tumores como clínicamente significativos o no, sin embargo, nos parece interesante la eventual optimización de la detección de cánceres en una etapa temprana con el consiguiente mejor pronóstico. De esta manera, con este esquema no sólo se estaría detectando mayor cantidad de patología neoplásica maligna, si no que también en un estadio más inicial. Debe estudiarse este fenómeno en forma prospectiva y a largo plazo.

El aumento en el número de muestras no implica un aumento de la morbilidad mayor y menor, derivada del procedimiento, manteniéndose en rangos bajos. Esto coincide con lo publicado en la literatura nacional e internacional<sup>13-15</sup>.

Se concluye que la biopsia ecodirigida de próstata debiera incluir al menos 8 muestras, abarcando la zona lateral (base y media), el ápex y la media de la zona lobular media. Esto determina una mayor tasa de detección de cáncer, así como la potencial pesquisa de tumores en estadios más tempranos, no generándose una mayor morbilidad derivada del procedimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- HODGE KK, MC NEAL JE, TERRIS MK, STAMEY TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71.
- STAMEY TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2.
- MATLAGA BR, ESKEW LA, MC CULLOUGH DL. Prostate biopsy indications and technique. *J Urol* 2003; 169: 12.
- DAVIS M, SOFER M, KIM SS, SOLOWAY MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate a survey of patient preparation and biopsy technique. *J Urol* 2002; 167: 566.
- 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; 159: 471.
- BALBONTÍN F, BERMÚDEZ H, MENESES M, COVARRUBIAS A. Seis versus doce biopsias ecoguiadas en el diagnóstico de cáncer de próstata. *Rev Chil Urol* 2000; 65(3): 234.
- FINK KG, HUTAREW G, PYTED A Y COLS. One 10 core prostate biopsy is superior to two sets of sextant prostate biopsies. *BJU* 2003; 92: 385.
- 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; 157: 199.
- 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: 163.
- APPLEWHITE JC, MATLAGA BR, MC CULLOUGH DL. Results of the 5 region prostate biopsy method. The repeat biopsy population. *J Urol* 2002; 168: 500.
- BASILLOTE JB, ARMENAKAS NA, HOCHBERG D, FRACCHIA JA. Influence of prostate volume in the detection of prostate cancer. *Urology* 2003; 61(1): 167.
- UNG JO, SAN FRANCISCO IF, REGAN MM, DE WOLF WC, OLUMI AF. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. *J Urol* 2003; 169: 130.
- RODRÍGUEZ LV, TERRIS MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 2115.
- 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; 163: 158.
- MARCHANT F, OLMEDO T, CUEVAS M Y COLS. Uso de sedación para la realización de biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal y su impacto en la calidad de vida del paciente. *Rev Chil Urol* 2002; 67(1): 63.