

Relación entre la edad y el volumen prostático con la detección de cáncer en la biopsia de próstata en los pacientes con tacto rectal no sospechoso.

FELIPE HERRANZ AMO, FERNANDO VERDÚ TARTAJO, JOSÉ MARÍA DÍEZ CORDERO, DAVID SUBIRA RÍOS, IRENE CASTAÑO GONZÁLEZ, MERCEDES MORALEJO GÁRATE, JUAN IGNACIO MARTÍNEZ SALAMANCA Y RAMIRO CABELLO BENAVENTE.

Servicio de Urología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen.- OBJETIVO: Evaluar cuales son las variables clínicas predictoras de cáncer de próstata y su posible relación entre ellas, en los pacientes con PSA elevado y tacto rectal no sospechoso en la primera biopsia de la glándula.

MÉTODO: Se han extraído de nuestra base de datos 1.618 pacientes con PSA elevado y tacto rectal no sospechoso sometidos a biopsia sextante periférica de la próstata. Las variables PSA, edad, volumen prostático y existencia de nódulo ecográfico se relacionaron con la existencia de cáncer en la 1ª y 2ª biopsia.

RESULTADOS: La edad media de los pacientes fue de $67,5 \pm 7,4$ (37-88) años, la media de PSA fue de $16,9 \pm 116,5$ (3,6-4.500) ng/ml., la media del volumen prostático fue de $65,7 \pm 37,8$ (8-352) cc. El 23,3% de los pacientes presentaron un nódulo hipoeoico en la zona periférica de la glándula. El 18,8% presentaron cáncer de próstata en la primera biopsia. En el análisis multivariante la edad ($p < 0,001$), el volumen prostático ($p < 0,001$) y la existencia de nódulo ecográfico ($p = 0,003$) se consideraron variables predictoras independientes de cáncer en la biopsia. Se ha observado una relación directa entre el cáncer en la

biopsia y la edad e inversa con el volumen prostático. En la 2ª biopsia se observó una mayor detección de cáncer ($p = 0,02$) en los pacientes con próstatas menores o iguales de 40 cc. que en las mayores de 40 cc. En las dos primeras biopsias se detectaron el 95% de los casos de cáncer y el 98% en las tres primeras.

CONCLUSIONES: La edad y el volumen prostático deberían de tenerse en cuenta a la hora de individualizar el número de cilindros que se extraen por paciente en el momento de la biopsia. Se debería de re-evaluar la eficacia de la biopsia sextante periférica en las glándulas menores o iguales de 40 cc. La 3ª y 4ª biopsias deberían de reservarse para pacientes con factores de riesgo muy adversos.

Palabras clave: Próstata. Cáncer. Diagnóstico. Biopsia. Tacto rectal negativo. Volumen prostático. Edad.

Summary.- OBJECTIVES: To evaluate which clinical variables are predictive for prostate cancer and possible relationships among them, in patients with elevated PSA and non suspicious digital rectal examination (DRE) undergoing first prostate biopsy.

METHODS: 1618 patients with elevated PSA and non suspicious DRE who underwent sextant peripheral prostate biopsy were selected from our database. PSA, age, prostate volume, and detectable nodule by ultrasound were selected as variables related to cancer detection in first and second biopsies.

RESULTS: Mean age was 67.5 ± 7.4 (37-88) years, mean PSA was 16.9 ± 116.5 (3.6-4500) ng/ml, mean prostate volume was 65.7 ± 37.8 (8-352) cc. 23.3% patients presented a hypoechoic nodule within the peripheral zone of the gland. 18.8% presented prostate

Correspondencia

Felipe Herranz Amo
C/Doctor Esquerdo 155ª, 7º-3
28007. Madrid.
España.

Trabajo recibido el 4 de diciembre de 2002.

cancer on first biopsy. On multivariate analysis, age ($p < 0.001$), prostate volume ($p < 0.001$), and presence of a nodule on ultrasound ($p = 0.003$) were considered independent predictive variables for cancer detection on biopsy. Direct relationship with age, and inverse relationship with prostate volume were shown. Detection rates on second biopsy were greater in patients with prostates = 40 cc in comparison to those > 40 cc ($p = 0.02$). First two biopsies detected 95% of cancer cases, first three up to 98%.

CONCLUSIONS: Age and prostate volume should be taken into consideration when individualizing the number of cores to obtain at the time of biopsy. The efficacy of peripheral sextant biopsy in prostates = for 40 cc should be re-evaluated. Third and fourth biopsies should be reserved for patients with very adverse risk factors.

Keywords: Prostate. Cancer. Diagnosis. Biopsy. Negative digital rectal examination. Prostate volume. Age.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es probablemente la enfermedad oncológica más prevalente. En series de autopsias entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad (1, 2) y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años (3), aunque solo un 25% de los sujetos desarrollaran la enfermedad clínica y únicamente el 7-8% morirán por su causa (1,2). La introducción del PSA y de la biopsia transrectal ecodirigida ha aumentado su incidencia de forma muy importante. Actualmente es la neoplasia no cutánea más frecuentemente diagnosticada en USA y la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica después del cáncer de pulmón (4). En la Unión Europea es el segundo tumor en incidencia después del cáncer de pulmón (5) y en la Comunidad de Madrid tiene una incidencia de 100,4 casos por 100.000 hombres (6).

En 1989 Hodge y cols. (7) proponen y popularizan la biopsia sextante, demostrando un aumento del rendimiento frente a la técnica anterior de biopsia exclusiva de los nódulos hipoeoicos. Varios autores (8-10) han comprobado que esta técnica tiene un porcentaje de falsos negativos entre el 20% y el 30%. Stamey (11) sugirió en 1995 la realización del mismo número de

biopsias pero trasladadas más lateralmente con el objetivo de incluir más cantidad de zona periférica en cada cilindro y por lo tanto aumentar la detección de cáncer. Esta hipótesis fue confirmada por Terris y cols. (12) detectando con las biopsias laterales un 14,6% más de cáncer que con las sextantes tradicionales. Al ser la biopsia de próstata una técnica de muestreo aleatorio, lógicamente al aumentar el número de cilindros por paciente estamos aumentando la probabilidad de diagnosticar un tumor existente. Eskew y cols. (13) comunicaron un aumento de la detección de cáncer utilizando una técnica de biopsia en la que extraían 13 cilindros por paciente. Presti y cols. (14) también comunicaron un aumento del rendimiento con su técnica de 8 cilindros por paciente, observando que los errores de muestreo de la técnica sextante tradicional eran más frecuentes en los pacientes con un PSA menor de 10 ng/ml. o un volumen prostático superior a los 50 cc.

Varios autores (15-17) han encontrado una relación entre el rendimiento de la biopsia sextante tradicional con el volumen de la glándula prostática, disminuyendo de forma importante la detección de cáncer en las glándulas más grandes. Vashi y cols. (18) generaron un modelo matemático para predecir el número de biopsias necesarias en función del volumen prostático para detectar un cáncer con un 90% de probabilidad, según este modelo para detectar un cáncer de 0,5 cc. en una próstata de 40 cc. son necesarios la extracción de 18 cilindros. El objetivo de la biopsia prostática debe de ser diagnosticar con una elevada eficacia los tumores clínicamente significativos con el menor número posible de cilindros. Actualmente no existe un acuerdo sobre cuál es la mejor técnica de biopsia transrectal de próstata.

El objetivo de este artículo es evaluar cuales son las variables clínicas predictoras de cáncer de próstata y su posible relación entre ellas, en los pacientes con PSA elevado y tacto rectal no sospechoso en la primera biopsia de la glándula.

MATERIAL Y MÉTODO

Desde Enero de 1994 hasta Junio del 2002 hemos realizado 3.479 biopsias transrectales de próstata ecodirigidas, de las cuales 2.816 fueron primeras biopsias. Hemos seleccionados para nuestro estudio a 1.618 (57,4%) pacientes con primera biopsia y tacto rectal no sospechoso de cáncer.

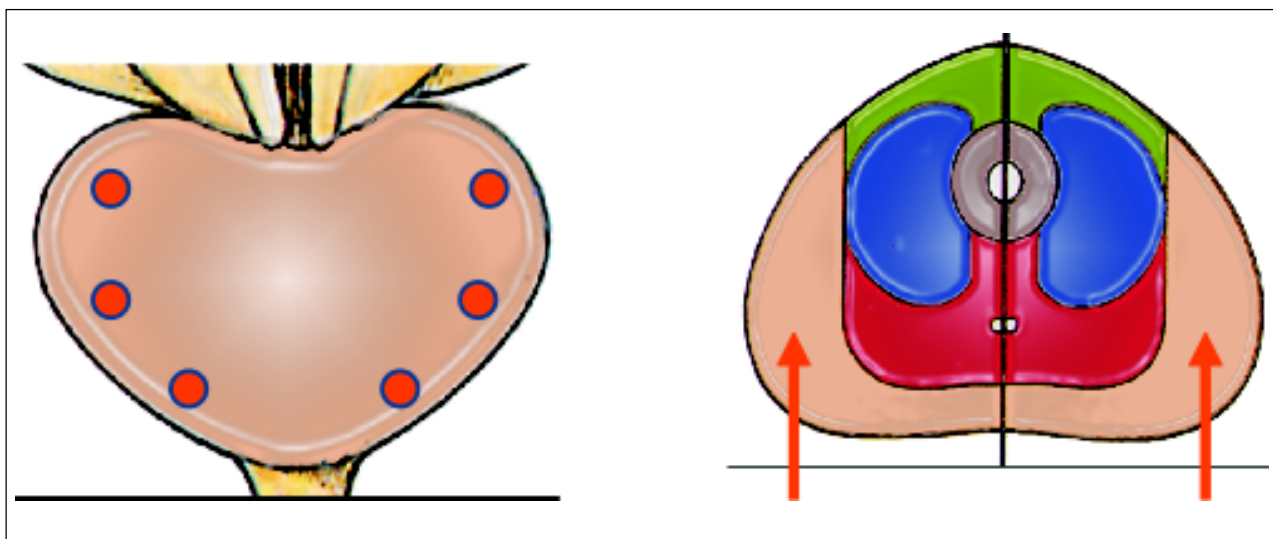


Fig. 1: Técnica de biopsia sextante periférica utilizada para la biopsia de la próstata.

Todos los pacientes realizaron preparación rectal mediante enemas de limpieza y profilaxis antibiótica oral (19). La ecografía transrectal se realizó con un ecógrafo Brül & Kjaer modelo 3535 con un transductor transrectal multiplanar a 7,5 Mhz. con canal de biopsia integrado tipo 8551, colocándose al paciente en posición de litotomía. El 96,5% de las exploraciones fueron realizadas por el autor y el resto por un médico interno residente supervisado por el autor. La exploración se inició con la realización de un tacto rectal, tras la introducción del transductor se calculó el volumen de la glándula prostática según la fórmula del elipsoide (cálculo realizado por el software incluido en el ecógrafo). Se realizó biopsia transrectal de la glándula prostática con un sistema automático de punción y agujas calibre 18 G que extraen cilindros de 17 mm. de longitud. Se realizaron seis biopsias de la parte más lateral de la glándula intentando incluir en ellas la mayor cantidad de tejido de la zona periférica (Fig. 1), incluyéndose en ellas los nódulos hipoeoicos. Se analizaron también los pacientes sin cáncer en la biopsia que posteriormente fueron sometidos a re-biopsia. Las variables PSA, edad, volumen prostático y existencia de nódulo ecográfico se relacionaron con la existencia de cáncer en la 1ª y 2ª biopsia.

Se ha utilizado el programa informático SPSS 8.0 para el manejo estadístico de las variables. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes de las mismas y las variables cuantitativas por la media, des-

viación típica, mínimo-máximo y mediana. La comparación de variables continuas no paramétricas con variables cualitativas se ha realizado mediante el test Mann-Whitney. Para el análisis multivariante se ha utilizado el test de regresión logística.

RESULTADOS

El porcentaje de pacientes con tacto rectal no sospechoso sometido a biopsia de próstata cada año se man-

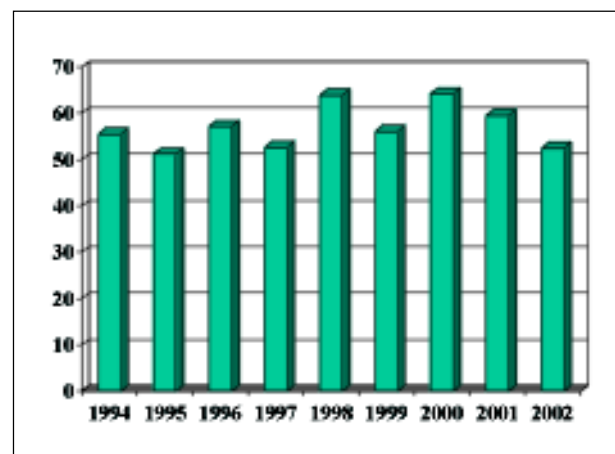


Fig. 2: Porcentaje anual de pacientes con tacto rectal no sospechoso sometido a biopsia de próstata.

TABLA I

DIVISIÓN DE LAS VARIABLES EDAD Y VOLUMEN PROSTÁTICO EN QUINTILES Y EL PORCENTAJE DEL TOTAL DE PACIENTES EN CADA QUINTIL

Quintiles	Edad (años)	% de pacientes	Volumen prostático (cc.)	% de pacientes
1º	≤ 61	21%	≤ 37	21,2%
2º	> 61 y ≤ 66	20,3%	> 37 y ≤ 50	18,9%
3º	> 66 y ≤ 70	23,5%	> 50 y ≤ 66	20,7%
4º	> 70 y ≤ 74	18,4%	> 66 y ≤ 89	19,5%
5º	> 74	16,8%	> 89	19,7%

tiene constante a lo largo del tiempo del estudio (Fig. 2). La media de edad de los pacientes fue de $67,5 \pm 7,4$ (37-88) con una mediana de 68 años. La media de PSA fue de $16,9 \pm 116,5$ (3,6-4.500) con una mediana de 9,8 ng/ml. La media del volumen prostático fue de $65,7 \pm 37,8$ (8-352) con una mediana de 57 cc. El 23,3% de los pacientes presentaron un nódulo hipoeoico en la zona periférica de la glándula. De los 1.618 pacientes objetivo del estudio, 304 (18,8%) presentaron cáncer de próstata en la primera biopsia.

En el análisis univariante observamos que los pacientes con cáncer en la biopsia tienen una edad superior (69 ± 7 frente a 67 ± 7 años, $p < 0,001$) que los que no tienen cáncer, unos niveles de PSA superiores (20 ± 67 frente a 16 ± 125 ng/ml., $p = 0,003$), un menor volumen prostático (52 ± 34 frente a 69 ± 38 cc., $p < 0,001$) y presentan un mayor porcentaje de nódulos hipoeoicos (25,7% frente a 16,7%, $p < 0,001$). En el análisis multivariante (regresión logística) la edad ($p < 0,001$), el volumen prostático ($p < 0,001$) y la existencia de nódulo ecográfico ($p = 0,003$) mantienen la significación estadística, no así el PSA ($p = 0,91$).

No existe relación entre los nódulos ecográficos y la edad ($p = 0,4$) o los niveles de PSA ($p = 0,2$), en cambio si existe con el volumen prostático ($p = 0,04$). Para establecer la relación existente entre el cáncer de próstata la edad y el volumen prostático hemos dividido dichas variables según quintiles (Tabla I). En la Tabla II podemos observar que solamente cuando el volumen es superior a 89 cc. el porcentaje de nódulos ecográficos es significativamente menor al de los otros grupos, esto puede ser debido a la gran compresión de la zona

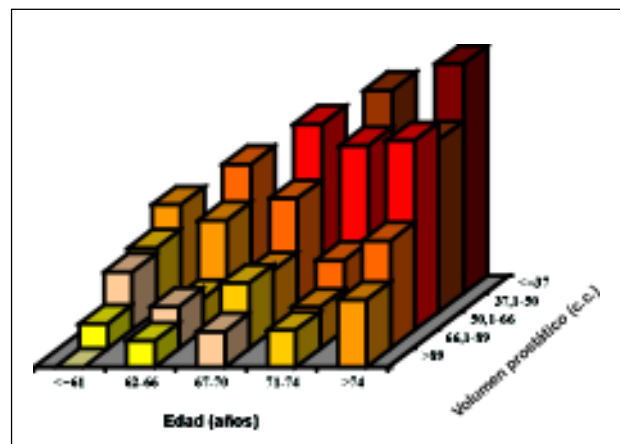


Fig. 3: Cáncer de próstata en función de la edad y del volumen de la próstata.

TABLA II

RELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE NÓDULOS ECOGRÁFICOS Y EL VOLUMEN PROSTÁTICO MEDIDO POR ECOGRAFÍA

Volumen prostático	Nódulo ecográfico
≤ 37	27,8%
> 37 y ≤ 50	25,8%
> 50 y ≤ 66	22,7%
> 66 y ≤ 89	24,1%
> 89	16%

TABLA III

PORCENTAJE DE PACIENTES DE LA SERIE EN CADA GRUPO AL RELACIONAR LAS VARIABLES EDAD Y VOLUMEN PROSTÁTICO

Edad (años)	Volumen prostático (cc.)				
	≤ 37	> 37 y ≤ 50	> 50 y ≤ 66	> 66 y ≤ 89	> 89
≤ 61	6,3%	4,9%	4,4%	3,5%	1,7%
> 61 y ≤ 66	4,4%	4%	4,3%	4,1%	3,3%
> 66 y ≤ 70	4%	4,5%	5,5%	4,3%	4,8%
> 70 y ≤ 74	3,2%	2,9%	3,3%	4,1%	4,6%
> 74	3,1%	2,5%	2,8%	3,1%	5,1%

TABLA IV

PORCENTAJE DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA 1ª BIOPSIA RELACIONADO CON LA EDAD DE LOS PACIENTES Y EL VOLUMEN PROSTÁTICO

Edad (años)	Volumen prostático (cc.)				
	≤ 37	> 37 y ≤ 50	> 50 y ≤ 66	> 66 y ≤ 89	> 89
≤ 61	19,4%	13,9%	12,7%	5,4%	0%
> 61 y ≤ 66	28,2%	20%	6,9%	9,1%	5,7%
> 66 y ≤ 70	36,9%	24,7%	13%	14,3%	7,7%
> 70 y ≤ 74	44,2%	36,2%	15,2%	9%	8%
> 74	50%	37,5%	41,3%	23,5%	14,6%

periférica por la zona de transición lo que dificultó su exploración ecográfica. El porcentaje de pacientes existente en cada grupo al relacionar las variables edad y volumen se observa en la Tabla III. En la Tabla IV y de forma gráfica en la figura 3 observamos que dentro de un mismo quintil de edad el porcentaje de cáncer de próstata disminuye al aumentar el volumen prostático y que dentro de un mismo quintil de volumen la probabilidad de cáncer aumenta al aumentar la edad. No hemos encontrado un punto de corte significativo en el volumen prostático; pero al 31,2% de los pacientes con próstatas menores o iguales de 40 cc. se les detectó

cáncer, mientras que solo se detectó el 14,5% en las próstatas mayores de 40 cc.

De los 1.314 pacientes sin cáncer en la 1ª biopsia, 375 (28,5%) fueron sometidos por lo menos a una nueva biopsia de la glándula, 102 pacientes a una 3ª biopsia, 29 a una 4ª, 9 a una 5ª, 2 a una 6ª y un paciente a una 7ª biopsia. El tiempo medio entre la 1ª y la 2ª biopsia fue de $16,5 \pm 15$ (1-96) con una mediana de 12 meses. La edad ($65,7 \pm 6,7$ frente a $67 \pm 7,2$ años, $p < 0,05$) y el volumen prostático ($62,8 \pm 34,1$ frente a $68,9 \pm 37,8$ cc., $p < 0,05$) de los pacientes sometidos a una 2ª biopsia fue menor que la de los pacientes con 1ª biopsia normal, no

TABLA V

**PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
DIAGNOSTICADO EN LAS SERIES SUCESIVAS
DE BIOPSIA**

Serie de biopsia	Pacientes	Cáncer (%)
1ª	1618	304 (18,8%)
2ª	375	54 (14,4%)
3ª	102	12 (11,8%)
4ª	29	6 (20,7%)
5ª	9	2 (22,2%)
6ª	2	0
7ª	1	0

hubo diferencias en los niveles de PSA ($24,1 \pm 230$ frente a $16,2 \pm 125$ ng/ml.). En todas las re-biopsias se diagnosticaron 74 (19,7%) pacientes con cáncer, su distribución se indica en la Tabla V. En total se diagnosticaron 378 pacientes con cáncer de próstata, el 95% (358/378) se diagnosticaron en las dos primeras biopsias, en la 3ª biopsia solo se diagnosticaron el 3% de los casos, el 1,6% en la 4ª biopsia y el 0,5% en la 5ª biopsia.

Al relacionar los pacientes con cáncer y sin cáncer en la 2ª biopsia no existen diferencias en la edad ($66,1 \pm 6,5$ frente a $65,6 \pm 6,7$ años, $p = 0,3$), el PSA ($13,7 \pm 14,9$ frente a $25,8 \pm 250$ ng/ml., $p = 0,3$) y el volumen prostático ($50,5 \pm 23,6$ frente a $64,3 \pm 34,8$ cc., $p = 0,1$). En los pacientes con próstatas menores o iguales de 40 cc. se detectó un porcentaje mayor de cáncer que en los que tenían próstatas mayores de 40 cc. (22% frente a 12%, $p = 0,02$).

DISCUSIÓN

Después de más de una década de realizar biopsias transrectal ecodirigidas de próstata las indicaciones para la misma están bien consolidadas en la literatura. Pero lo que no está totalmente admitido es cuál es la mejor técnica de biopsia en función del tamaño de la glándula. Uzzo y cols. (15) basándose en una serie de

1021 pacientes, el 56% con tacto rectal sospechoso y 48 cc. de volumen medio de la glándula, biopsiados con la técnica sextante tradicional identificaron un 33% con cáncer. Observaron que el porcentaje de pacientes con cáncer disminuía al aumentar el volumen de la glándula, concluyendo que en los pacientes con más de 50 cc. de volumen prostático la técnica de biopsia sextante era insuficiente para el diagnóstico del cáncer de próstata. Karakiewicz y cols. (16) biopsiaron con la técnica sextante a 1974 pacientes con tacto rectal no sospechoso, un volumen glandular medio de 46,8 cc. obteniendo un 25% de pacientes con cáncer. También encontraron una relación entre el volumen prostático y el porcentaje de cáncer obtenido, sugiriendo que la técnica sextante debería de ser re-evaluada sobre todo en los pacientes con próstatas más grandes. Letran y cols. (17) llegan a la conclusión de que la técnica sextante es adecuada en la primera biopsia en los pacientes con tacto rectal no sospechoso y próstatas menores de 55,6 cc., pero que el número de cilindros ha obtener en las próstatas más grandes no está bien establecido. Nava y cols. (20) en un estudio prospectivo aleatorio recomiendan la realización de 12 biopsias en las glándulas menores de 40 cc. y 18 cilindros en las mayores de 40 cc. Naughton y cols. (21) no han demostrado esta relación inversa entre el volumen de la próstata y la detección de cáncer. Otros autores (22, 23) no han demostrado que al aumentar el número de biopsias prostáticas aumente significativamente el porcentaje de tumores detectados.

No existe ninguna evidencia clínica o patológica que sugiera que el desarrollo del cáncer de próstata se relacione con el volumen de la glándula. Por lo tanto, es lógico suponer que la menor detección de cáncer en las glándulas más grandes sea debido a un error de muestreo de la misma. Con la técnica sextante en una próstata de 30 cc. estamos extrayendo un cilindro por cada 5 cc., mientras que si la glándula es de 80 cc. sería por cada 13,3 cc. Aproximadamente el volumen de un cilindro extraído con una aguja de 18-G es de 0,019 cc., extrayéndose un total de 0,114 cc. en la biopsia sextante. En una glándula de 30 cc. esto supone examinar el 0,38% de la glándula, mientras que en una glándula de 80 cc. examinaríamos solo el 0,14%. Es evidente que cuanto mayor sea el número de cilindros obtenidos más alta es la probabilidad de detectar un cáncer de próstata no palpable, pero también corremos el riesgo de detectar más tumores clínicamente insignificantes que probablemente dejados a su evolución no pondrán en riesgo la vida del paciente.

En nuestra serie el porcentaje de cáncer obtenido en la primera biopsia es inferior (18%) al obtenido por otros autores, pero hay que tener en cuenta que el volumen medio de la próstata es sensiblemente superior (65,7 cc.). En el análisis multivariante hemos encontrado una relación muy significativa entre los pacientes con cáncer, la edad y el volumen prostático. El tercer factor que predispone a obtener una biopsia positiva fue la presencia de un nódulo ecográfico, pero éste factor se distribuye de forma similar en todos los quintiles excepto en las próstatas más grandes (> 89 cc.); es muy probable que sea debido a dificultades técnicas en la exploración ecográfica, ya que el gran volumen de la zona transicional comprime y adelgaza la zona periférica hasta escasos mm. siendo muy difícil de evaluar. Hemos encontrado una relación inversa entre la edad y el volumen prostático, al aumentar la edad dentro del mismo quintil de volumen aumenta la probabilidad de detectar un cáncer y al aumentar el volumen dentro del mismo quintil de edad disminuye la probabilidad de cáncer. Es probable que esto sea debido a que según aumenta la edad se incrementa el volumen de tumor en la glándula ya que existe evidencia de que la edad aumentada se asocia a un estadio patológico mayor (24). Por lo tanto, creemos que además del volumen prostático, la edad debería de ser un factor a tener en consideración en la estrategia que defina el número de cilindros a extraer a los pacientes con tacto rectal no sospechoso en la 1ª biopsia.

Los pacientes sometidos a una 2ª biopsia en nuestra serie eran más jóvenes y con volúmenes prostáticos más pequeños que los pacientes sin cáncer en la 1ª biopsia. Se obtuvo un mayor porcentaje de cáncer de forma significativa en los pacientes con próstatas iguales o menor a 40 cc. que en los pacientes con próstatas mayores de 40 cc. Según estos datos no podemos estar de acuerdo con los autores (15-17) que consideran que la técnica sextante es apropiada para las glándulas menores de 50 cc., ya que en la 2ª biopsia de nuestros pacientes con próstatas menores o iguales de 40 cc. encontramos un 22% de cáncer frente a un 12% en las mayores de 40 cc. En los pacientes con próstatas mayores la falta de eficacia de la biopsia sextante puede deberse a un error de muestreo como ya se comentó, pero también es posible que los niveles de PSA en sangre estén artefactados por el volumen de la zona transicional y los cambios que se producen en ella (fenómenos congestivos, litiasis prostáticas, focos de prostatitis e infartos prostáticos) (25,26).

En las dos primeras biopsias se detectaron el 95% (80,4% en la 1ª y 14,3% en la 2ª) de los tumores de la serie, por lo tanto deberíamos de reservar las sucesivas biopsias para los pacientes con factores de riesgo (bioquímicos o histológicos) muy importantes.

Sería conveniente la realización de estudios multicéntricos prospectivos para observar si se confirman los hallazgos de este estudio, o por el contrario son debidos a una técnica de biopsia personal.

En resumen, en los pacientes con PSA elevado y tacto rectal no sospechoso sometidos a una biopsia sextante periférica los factores pronósticos independientes para predecir cáncer en la biopsia son la edad, el volumen prostático y la existencia de nódulos hipoecóicos. Hemos observado una relación directa entre la detección de tumor y la edad de los pacientes e inversa con el volumen prostático en la 1ª biopsia. En la segunda biopsia se obtuvo un mayor porcentaje de cáncer de forma significativa en los pacientes con próstatas menores o iguales de 40 cc. que en las mayores de 40 cc. En las dos primeras biopsias se detectaron el 95% de los casos de cáncer de la serie.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. SCARDINO, P.T.; WEAVER, R.; HUDSON, M.A.: "Early detection of prostate cancer." *Hum. Patol.*, 23: 211, 1992.
2. SEIDMAN, H.; MUSHINSKI, M.H.; GELB, S.K. y cols.: "Probabilities of eventually developing or dying of cancer: United States, 1985." *CA Cancer J. Clin.*, 35: 35, 1985.
3. MURPHY, M.; JOHSTON, C.; WHELAN, P. y cols.: "Changing trends in prostatic cancer." *BJU International*, 83: 786, 1999.
4. GREENLEE, R.T.; HILL-HARMON, M.B.; MURRAY, T. y cols.: "Cancer statistics, 2001." *CA. Cancer J. Clin.*, 51: 15, 2001.
5. BRAY, F.; FERLAY, R.S.; PARKIN, D.M.: "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995." *Eur. J. Cancer*, 38: 99, 2002.
6. HERRANZAMO, F.: "El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000." *Robepa. Madrid*. 2002.
7. HODGE, K.H.; McNEAL, J.E.; STAMEY, T.A.: "Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate." *J. Urol.*, 142: 71, 1989.
8. LEVINE, M.A.; ITTMAN, M.; MELAMED, J. y cols.: "Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer." *J. Urol.*, 159: 471, 1998.
9. STROUMBAKIS, N.; COOKSON, M.S.; REUTER, V.E. y cols.: "Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients." *Urology*, 49 (Suppl. 3A):113, 1997.

10. EPSTEIN, J.I.; WALSH, P.C.; SAUVAGEOT, J. y cols.: "Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer." *J. Urol.*, 158: 1886, 1997.
11. STAMEY, T.A.: "Making the most out of six systematic sextant biopsies." *Urology*, 45: 2, 1995.
12. TERRIS, M.K.; WALLEN, E.M.; STAMEY, T.A.: "Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsias in detection of prostate cancer." *Urol. Int.*, 59: 239, 1997.
13. ESKEW, L.A.; BARE, R.E.; McCULLOUGH, D.L.: "Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate." *J. Urol.*, 157: 199, 1997.
14. PRESTI, J.C., JR.; CHANG, J.J.; BHARGAVA, V. y cols.: "The optimal systematic prostate biopsy strategy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: Results of a prospective clinical trial." *J. Urol.*, 163: 163, 2000.
- *15. UZZO, R.G.; WEI, J.T.; WALDBAUM, R.S. y cols.: "The influence of prostate size on cancer detection." *Urology*, 46: 831, 1995.
- *16. KARAKIEWICZ, P.I.; BAZINET, M.; APRIKIAN, A.G. y cols.: "Outcome of sextant biopsy according to gland volumen." *Urology*, 49: 55, 1997.
- *17. LETRAN, J.L.; MEYER, G.E.; LOBERIZA, F.R. y cols.: "The effect of prostate volumen on the yield of needle biopsy." *J. Urol.*, 160: 1718, 1998.
- *18. VASHI, A.R.; WOJNO, K.J.; GILLESPIE, B. y cols.: "Model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volumen." *J. Urol.*, 159: 920, 1998.
19. HERRANZ AMO, F.; RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, E.; DÍEZ CORDERO, J.M.^a. y cols.: "Morbilidad y tolerancia de la biopsia transrectal ecodirigida de la próstata." *Actas Urol. Esp.*, 20: 858, 1996.
20. NAVA, L.; MONTORSI, F.; CONSONNI, P. y cols.: "Results of a prospective randomised study comparing 6, 12, and 18 trans-rectal ultrasound guided sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostate ultrasound." *J. Urol.*, 157(suppl.): 59. abstract 243, 1997.
21. NAUGHTON, C.; HUMPHREY, P.A.; SMITH, D. y cols.: "The value of ultrasound determined prostate size in predicting the number of core biopsies needed to detect clinical prostate cancer." *J. Urol.*, 157(suppl.): 64. abstract 226, 1997.
22. REITBERGEN, J.B.W.; KRANSE, R.; KIRKELS, W.J. y cols.: "Prostate cancer (PC) screening: value of the "seventh biopsy" targeted to visible lesions." *J. Urol.*, 157(suppl.): 58. abstract 220, 1997.
23. BROWN, M.; TRUE, L.D.; ELLIS, W.J. y cols.: "Does increased number of ultrasound-guided prostate needle biopsies enhance the yield of the chance of finding carcinoma." *J. Urol.*, 157(suppl.): 144. abstract 563, 1997.
24. CARTER, H.B.; EPSTEIN, J.I.; PARTIN, A.W.: "Influence of age and prostate-specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with nonpalpable disease." *Urology*, 53: 126, 1999.
25. OESTERLING, J.E.: "Prostate specific antigen: its role in the diagnosis and staging of prostate cancer." *Cancer*, 75: 1795, 1995.
26. BRAUN, P.N.; FOSTER, D.M.; JAY, D.W. y cols.: "Characteristics of prostatic infarcts and their effect on serum prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase." *Urology*, 44: 71, 1994.