

BIOPSIA PROSTÁTICA: RESPONSABILIDAD DIAGNÓSTICA Y CAMBIOS RECIENTES

Claudio Martínez-Ballesteros, Juan Ignacio Martínez-Salamanca y Joaquín Alberto Carballido Rodríguez.

Servicio de Urología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Resumen.- En esta revisión bibliográfica se repasan los distintos aspectos relacionados con la indicación, realización e interpretación de la biopsia de próstata (BP).

El objetivo principal es situar los aspectos metodológicos que rodean a la BP en el escenario científico actual, correlacionando entre sí los más relevantes y analizando la evolución histórica que este procedimiento ha seguido, particularmente, en las dos últimas décadas. La BP ha pasado a ser un elemento habitual en la práctica diaria del urólogo y su aprendizaje se ha simplificado

hasta el punto de ser abordado con suficiencia durante los primeros años de la residencia en Urología.

Esta posición privilegiada de que disfruta la BP en la práctica diaria y el rendimiento que de ella se obtiene, no hubiera sido una realidad sin la optimización de la ecografía transrectal ni las técnicas de anestesia local, aún denostadas en algunos foros, pero verdaderos responsables de este éxito.

El consenso adquirido en las diferentes asociaciones científicas cuyas guías clínicas son ampliamente consultadas en todo el mundo, es el mejor apoyo para afianzar el estado del arte actual y suponen el punto de partida a la incorporación de nuevas mejoras a la BP.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Biopsia prostática. Ecografía transrectal.

Summary.- In this bibliographic review we reexamine the different features in relation to indication, performance and interpretation of prostatic biopsy (PB).

The main objective is to place methodological features involving PB in the current scientific scenario, establishing the correlation between the most relevant and analyzing the historic evolution this procedure has followed, particularly over the last two decades. Prostate biopsy has evolved to be a regular element in urologists' daily practice and its learning process has been simplified to the point it can be approached with adequacy during the first years of residency in Urology.

This privileged position PB enjoys in daily practice and the performance obtained from it would have not been a reality without optimization of transrectal ultrasound or local anesthesia techniques, yet reviled in some forums, the real responsible of such success.



CORRESPONDENCIA

Claudio Martínez Ballesteros
Hospital Universitario
Puerta de Hierro-Majadahonda
Avda. Manuel de Falla s/n
28222 Majadahonda Madrid (España)

cmartinezb.hpth@salud.madrid.org

The consensus reached in the various scientific associations, the clinical guidelines of which are widely consulted worldwide, is the best to support the current state of the art, being the starting point for the addition of new improvements to PB.

Keywords: Prostate cancer. Prostatic biopsy. Transrectal ultrasound.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) representa en la actualidad uno de los principales motores de la urología moderna. La responsabilidad del urólogo actual respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de una de las 5 neoplasias más prevalentes y más incidentes en el mundo obliga a éste a responder a un nivel de exigencia social y científico acorde a ello. Recientemente se han dado a conocer datos obtenidos de registros oficiales de cáncer en nuestro país, en los que se sitúa al cáncer de próstata como la neoplasia más frecuente en el hombre en algunos registros (Albacete, Canarias, País Vasco, Cuenca, Girona y Navarra) por delante del cáncer de pulmón en cuanto a incidencia (1). Por estos y otros motivos, no resulta disparatado, considerar al cáncer de próstata como un motor, no sólo de la urología, sino de la oncología en general.

Respecto al diagnóstico de esta neoplasia, objeto de esta revisión, hemos asistido y asistimos en la actualidad a continuas actualizaciones avaladas por sociedades científicas internacionales. Se ha realizado una estimación de casos nuevos de CP para el año 2012 en nuestro país, cifrándose en casi 30000 nuevos casos frente a los 24000 casos registrados en 2006 (2). Este incremento responde, a nuestro juicio, no sólo a un aumento real del número de casos, sino a un aumento en número y calidad de las biopsias prostáticas realizadas en nuestro país, siguiendo las directrices marcadas por dichas sociedades y en particular, por la Asociación Europea de Urología (EAU). Atrás queda la biopsia digitodirigida descrita por Astraldi en 1937 y el esquema de biopsia por sexantes desarrollado por Hodge en 1989. Actualmente nos encontramos en la era de la BP extendida y la BP por saturación que, gracias a la introducción de las técnicas anestésicas locales, están siendo ampliamente utilizadas sin incrementar el dolor percibido por el paciente y, lógicamente, están elevando las tasas de diagnóstico de CP. La BP que se realiza hoy día es una herramienta que, más allá de definir si existe cáncer o no, nos permite despejar dudas y conocer con más detalle características intrínsecas al

CP. Este conocimiento más detallado del fenotipo del CP nos conduce a establecer correlaciones con valor pronóstico entre estos aspectos anatómicos y otros elementos clínicos que, en definitiva, enriquecen el conocimiento sobre la historia natural de este tumor.

Tras un análisis de las referencias bibliográficas mediante búsquedas en PubMed, Medline, la CoLaboración Cochrane y publicaciones de organismos gubernamentales y de sociedades científicas reconocidas, hemos tratado de resumir aspectos destacados del pasado, presente y perspectivas futuras en lo referente a la biopsia prostática.

RESPONSABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA (BP)

Indicación de la biopsia

La BP supone el último escalón en el intento de diagnosticar del modo más precoz posible el CP y no por ello debe soportar todo el peso del éxito o el fracaso obtenidos en este empeño. Es cierto que, en estos momentos y, sobre todo, tras conocer los datos de los programas de screening desarrollados en EEUU y Europa existe cierta controversia respecto al diagnóstico precoz del CP, especialmente cuando se consideran los casos clínicamente no significativos (4-6). Por tanto, una cuestión inicial y que no trataremos en esta revisión, con un peso significativo en el diagnóstico del CP es a quién indicar la BP. No debemos dejar de considerar 3 aspectos fundamentales: la edad del paciente, la co-morbilidad que presentara y las consecuencias terapéuticas que pudieran derivarse de un diagnóstico afirmativo de CP. De igual modo y, en referencia a la indicación propiamente dicha de BP, en ausencia de un tacto rectal sospechoso, debe corroborarse la elevación de PSA con otra determinación semanas más tarde y en las mismas condiciones (igual laboratorio, ausencia de eyaculación o manipulación urinaria previa ni infección urinaria demostrada) (38).

Con anterioridad al empleo generalizado del PSA para aproximarnos al diagnóstico precoz del CP, la proporción de casos curables al diagnóstico oscilaba entre el 20-30%. Hoy día, este porcentaje ha ascendido hasta el 70-80% (3). Este incremento responde al uso combinado de recursos pre-biopsicos, así como a los modelos de estimación de riesgo individualizado de CP desarrollados en base a ellos. La concentración plasmática de PSA, el índice o la densidad de PSA, el tacto rectal, la estimación del volumen prostático y la incorporación de marcadores moleculares como el PCA3 o la isoforma p2PSA son algunas de las variables utilizadas para la configu-

ración de nomogramas que permiten seleccionar a pacientes con un riesgo de padecer CP lo suficientemente elevado como para justificar la realización de una BP. El auge de las técnicas de BP extendida (randomizada o sistematizada) sucediendo a la biopsia por sextantes hace que los modelos matemáticos basados en los 6 cilindros ofrezcan resultados no superponibles, en términos de exactitud, a los que arrojan los nuevos modelos. Por el contrario, a estos últimos, se les puede culpar de diagnosticar más casos de

menor volumen tumoral y escasa significación clínica (7,8). A pesar de disponer de un número elevado de nomogramas referidos al CP en el momento preterapéutico, en las principales guías clínicas no se recomienda el empleo de ninguno de ellos, quedando relegados en el momento actual al ámbito local de cada institución que hubiera diseñado y validado alguno de estos modelos predictivos. En la Tabla I se resumen algunos de los modelos de estimación de riesgo de padecer CP.

TABLA I. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES MODELOS MATEMÁTICOS PREDICTORES DE CÁNCER DE PRÓSTATA.

INSTITUCION	Nº PACIENTES	VARIABLES	TIPO BP	EXACTITUD	%DETEC. CaP	REFERENCIA
MSKCC	700	Edad, raza, PSA	BTRED inicial (8-18 cilindros)	75%	38%	Eastham et al Urol, 1999 (64)
Sunnybrook (Toronto) y Cleveland Clinic	3108	Edad, raza, PSA, PSA-i, AF, IPSS, TR	BTRED inicial (6-15 cilindros)	74%	42%	Nam et al J Clin Oncol 2007 (62)
Universidad Montreal (Multiinstitucional)	1082	Edad, raza, TR, PSA, PSA-I, BP negativas previas	BTRED repetida (10-20 cilindros)	77%	41%	Chun et al J Urol 2007 (63)
Chiba University (Japon)	1037	Edad, PSA, PSA-i, Volumen próstata, TR	BTRED inicial (10 cilindros)	73%	23%	Kawamura et al Int J Urol 2008 (60)
Teiko University (Japon)	570	Edad, PS, vol próstata, Vol ZT, LH, FSH y Testosterona	BTRED inicial (14 cilindros)	69-81%	26%	Ida et al Anticancer Res 2008 (61)
Tokio Medical and Dental University (Japon)	1767	Edad, PSA, TR, IMC, AF, nº neoplasias previas	BTRED inicial (18 cilindros)	66%	37%	Kawakami et al Int J Urol 2008 (58)
Tokio Medical and Dental University (Japon)	515	Edad, PSA, PSA-I, Vol prostático, PSA-DT y BP previa	BTRED repetida Modelo 3-D ¿nºcilindros?	79%	36%	Sakura et al Urology 2010 (59)

Resumen de abreviaturas: BTRED = biopsia transrectal ecodirigida; PSA-i = índice de PSA; AF = antecedentes familiares; TR = tacto rectal; Vol ZT = volumen de la zona transicional; IMC = índice de masa corporal; PSA-DT = tiempo de duplicación de PSA.

Realización de la biopsia

Una vez indicada la BP, nos encontramos con varios aspectos aún no totalmente aclarados como el número óptimo de cilindros a tomar, la sistematización o randomización de las muestras o el procesamiento posterior de las mismas. En la última década hemos asistido al abandono de la toma de biopsias por sextantes, aumentando el número de cilindros e incorporando técnicas de imagen que tratan de mejorar el rendimiento de la ecografía transrectal y hacer más eficiente la BP ecodirigida. Más allá de las circunstancias particulares de cada centro, es mandatorio ajustarse en la manera de lo posible a las directrices que establecen las guías internacionales y que detallaremos con posterioridad. El empleo de la anestesia local, la ayuda de un transductor ecográfico transrectal y la toma de 8 cilindros o más son los requisitos mínimos exigibles a la realización de una BP en nuestro medio. En un apartado posterior se abordan detalladamente los aspectos metodológicos más aconsejables en base a la evidencia acumulada, contemplados en las guías clínicas de la AEU y la AUA.

Interpretación de la biopsia

Un tercer aspecto que concierne a la responsabilidad asociada a la BP es el diagnóstico morfológico. Es conocida la dependencia del observador a la hora de definir algunas neoplasias y, sobre todo, algunas lesiones preneoplásicas. Luego, tan importante como estandarizar la realización de las BP es consensuar la descripción de los hallazgos histopatológicos. Como ejemplo, la Sociedad Internacional de Patología Urológica ha logrado establecer documentos de consenso para el procesamiento de especímenes de prostatectomía radical y definir con exactitud la trascendencia de la invasión de vesículas seminales, la positividad de márgenes, la afectación de ganglios linfáticos, del volumen tumoral y subclasificar los estadios pT2 (10-13). La EAU ya establecía los términos permitidos en los que deben expresarse los hallazgos morfológicos observados en la BP en base a un estudio randomizado multicéntrico europeo que sirvió para establecer un acuerdo a este respecto (Tabla II) (14). Scattoni et al sugieren, tras una revisión minuciosa, que es preciso detallar una serie de variables relacionadas con los cilindros prostáticos para poder correlacionar el número de cilindros afectados con el grado de Gleason, el estadio, los márgenes quirúrgicos y el volumen tumoral. Entre éstas, destacamos la descripción individual de cada cilindro, longitud del mismo, número de cilindros y porcentaje de su longitud afectados, si existe infiltración linfática o vascular en alguno de ellos, la presencia

de atipia glandular o neoplasia intraepitelial (PIN) y, por su puesto el grado de Gleason según el sistema aceptado mundialmente desde 2005 (Gleason modificado) (15).

Queda claro, por tanto que la responsabilidad diagnóstica asociada a la BP es multidisciplinar y abarca desde la indicación hasta la interpretación. Nuestro objetivo, en esta revisión se centrará en analizar la optimización que ha sufrido la realización de la BP.

PERSPECTIVA HISTÓRICA Y DESARROLLO TEMPORAL DE LA BP

La evolución histórica de la toma de muestras de tejido prostático en el último siglo y medio no ha sido especialmente diferente de otras aproximaciones biópsicas. La incorporación de la ecografía transrectal (ECO-TR) a partir de 1960 hace abandonar progresivamente la toma de muestras prostáticas por vía transperineal y digitodirigida como describieron Parry y Finely en 1960 (16). Mucho más atrás quedaba la primera técnica, descrita por Astraldi en 1937, de BP por vía transrectal dígito dirigida (17). Ésta última fue muy criticada por la posibilidad de desplazar el nódulo sospechoso con el propio tacto rectal y temida por la contaminación que se producía en un momento histórico donde el arsenal antibiótico disponible era limitado. Entonces, el protagonismo lo toma la BP perineal, con similares resultados en tasa de diagnóstico de CP a la digitodirigida transrectal empleando agujas (73% en ambas técnicas) pero inferior a la perineal abierta (91,6%), según observó Colby (18).

El salto de calidad se produce en la década de los 80 con la introducción de la ecografía transrectal (ETR) como herramienta imprescindible para realizar la BP. Watanabe primero y Lee unos años más tarde describen la técnica y analizan el papel de la ETR en la toma de muestras de tejido prostático frente a la BP digitodirigida, observando una tasa de casos de CP no diagnosticados superior al 50 % con esta última técnica, frente a una tasa superior al 78% de diagnósticos de CP mediante el empleo de la ETR (19, 20). Hodge et al describen en 1989, por primera vez, la que ha sido la técnica de referencia para la BP durante años. Se trata de tomar sistemáticamente 3 cilindros de cada lóbulo correspondiendo cada uno a una localización anatómica distinta (ápex, medio y base, parasagittales todos) y añadiendo alguno de una zona hipoecogénica claramente visualizada, en caso que se aprecie. Con ésta técnica se consiguió incrementar en un 10% el número de casos de CP diagnosticados frente a la toma de muestras dirigidas

exclusivamente a áreas hipoecoicas (21). La cuestión de fondo es que, aún sabiendo que entre el 70-80% de los tumores prostáticos se desarrollan en la zona periférica, según el modelo anatómico de Mc Neal, la ETR convencional sólo tiene una especificidad del 40-80% y un valor predictivo positivo entre el 15-35% para el diagnóstico del CP (22, 23). Este fenómeno se explica porque la mayoría de las lesiones intra-prostáticas hipoecogénicas no son tumores y la mitad de los tumores no palpables e inferiores al centímetro de diámetro no son ecográficamente diferenciables (25). Además, con la técnica randomizada por sextantes la zona periférica queda infrarrepresentada. Por este motivo, Presti et al añaden 4 cilindros más al esquema de sextantes, incluyendo 2 muestras de la zona más lateral de cada lóbulo, consiguiendo así demostrar que con la técnica por sextanes se diagnosticaban un 20% menos de casos. Con la técnica de 10 cilindros se incrementó la tasa de diagnóstico de CP hasta un 96%, representando los tumores de la zona transicional, poco frecuentes por otra parte, la mayoría de las causas de falso negativo (24). La mayor serie de BP publicada en nuestro país incluía más de 6000 pacientes sometidos a BP, incluyendo un grupo superior a 220 pacientes a los que se tomaron 10 cilindros de próstata, sin que se demostrara una ventaja significativa de la técnica ampliada (26). En esta última década se han descrito numerosas variaciones técnicas basadas, todas ellas, en los patrones hasta ahora descritos e incluyendo el volumen

glandular y su relación con el número de cilindros a tomar en algunas ocasiones. Babaian et al, Levine et al, Applewhite y Singh et al publican sus series basadas en la toma de 11 cilindros, doble sextante y por saturación respectivamente (27-30). El estudio de la relación existente entre el volumen glandular y la edad del paciente comienza en 1997 y alcanza su máxima expresión con la creación del modelo matemático de Viena. Con el objetivo de adaptar el número de cilindros a tomar teniendo en cuenta la significación clínica de un posible diagnóstico de cáncer, Remzi et al validan en 2005 este nomograma. Estos autores observan una diferencia de casi un 17% de casos de CP infradiagnosticados con la técnica por octantes al compararla con este modelo (31).

En los últimos 10 años y, como consecuencia de la introducción de la anestesia local, se ha visto revolucionada la BP. La biopsia extendida (BPE), tomando entre 10 y 18 cilindros y la biopsia por saturación (BPS) (≥ 20 cilindros) han modificado sustancialmente la idea de BP. El National Comprehensive Cancer Network define como BPE una BP por sextantes con, al menos, 4 cilindros adicionales de la zona lateral periférica, además de incluir cilindros de zonas palpables o visibles ecográficamente. Los distintos modelos de BPE comparten el muestreo de los llamados "cuernos laterales" de la próstata. Mediante la toma de muestras de esta zona se ha conseguido aumentar en, aproximadamente un 25%, el poder diagnóstico

TABLA II. NOMENCLATURA ESTANDARIZADA PARA COMUNICAR LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO PROSTÁTICO OBTENIDAS CON FINES DE DIAGNÓSTICO.

EXPRESION DIAGNOSTICA	ACTITUD A SEGUIR
Material inadecuado	Valorar necesidad de repetir BP
Benignidad o negatividad para malignidad	Seguimiento
Inflamación activa, aguda, crónica o granulomatosa	Seguimiento
Hiperplasia adenomatosa atípica, proliferación acinar atípica o adenosis sin evidencia de malignidad	Valorar repetición de BP o seguimiento
PIN de alto grado aislado	Valorar repetición de BP
PIN de alto grado extenso o con atipia glandular sospechosa de adenocarcinoma	Repetición de BP
Focos de atipia glandular o lesión focal sospechosa de adenocarcinoma	Repetición de BP
Adenocarcinoma	Tratamiento

Resumen de abreviaturas: PIN = neoplasia intraepitelial prostática; BP = biopsia prostática

TABLA III. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS DESTACABLES ACERCA DE LA BP QUE SE RECOGEN LAS GUÍAS CLÍNICAS DE EUA, AUA Y NCCN (MODIFICADA DE SCATTONI ET AL).

TEMA	European Association of Urology (EAU)	American Association of Urology (AUA)	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
Indicacion BP inicial	<ul style="list-style-type: none"> - PSA y TR - A considerar edad, comorbilidades y consecuencias terapéuticas - Confirmar elevación inicial PSA 	<ul style="list-style-type: none"> - PSA y TR - Considerar edad, PSA-V, PSA-D, AF, raza, comorbilidad, biopsia previa - BP previa realizada sin eco-TR 	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier TR positivo - PSA < 2'5 con PSA-V > 0'35 - PSA >2'5 - PSA >4 y PSA-V >0'75 - PSA 4-10 y PSA-i ≤10% - PSA ≥ 10
Anestesia	<ul style="list-style-type: none"> - Se considera mala práctica la no utilización del bloqueo anestésico - Se puede realizar infiltración de nervios periprostáticos o perirectal 	<ul style="list-style-type: none"> - Se considera obligatorio 	<ul style="list-style-type: none"> - Se considera obligatorio
Método de biopsia	<ul style="list-style-type: none"> - Transrectal ecodirigida es el estándar - Valorar, en situaciones especiales la vía transperineal 	<ul style="list-style-type: none"> - Transrectal ecodirigida es el estándar - Transperineal ecodirigida igualmente válida 	<ul style="list-style-type: none"> - Transrectal ecodirigida es el estándar
Nº cilindros estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Se desestima el esquema por sextantes - Se aconseja como mínimo 8 - Incluir las zonas más laterales y posteriores 	<ul style="list-style-type: none"> - Entre 8 y 12 cilindros incluyendo zona periférica en ápex, zona media base y zonas laterales 	<ul style="list-style-type: none"> - 12 cilindros. Los sextantes ya conocidos más otros 6 cilindros de la zona periférica y de otras zonas sospechosas por el TR o la imagen
Zona Transicional	<ul style="list-style-type: none"> - Sólo debe incluirse en biopsias repetidas 		<ul style="list-style-type: none"> - No debe incluirse en la BP inicial, sólo debe añadirse si el PSA permanece persistentemente elevado
Biopsia de repetición	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación constante o persistencia de PSA elevado - TR sospechoso - Proliferación acinar atípica 		<ul style="list-style-type: none"> - PSA persistentemente elevado - Oras causas de sospecha de CP - Si hay proliferación acinar atípica, repetir en 3 meses siguientes

Resumen de abreviaturas: PSA-V = velocidad de PSA; PSA-D = densidad de PSA; AF = antecedentes familiares; TR = tacto rectal.

de la BP. Concretamente, las muestras más rentables parecen ser las tomadas del ápex y la base en su porción más periférica. En el lado opuesto, las biopsias de la zona transicional sólo han demostrado ser positivas en el 0'5-3% de las ocasiones, luego no se recomiendan en una biopsia inicial (32).

La BPS también ha sido objeto de numerosas modificaciones respecto al número de cilindros a tomar. Considerando la BPS como técnica inicial, se han comunicado tasas de diagnóstico de CP del 42-47% si bien, es posible encontrar al menos 3 estudios donde no existe una ventaja significativa para plantearse una BPS. Descazeaud et al no encuentran diferencias entre su esquema de 10-12 cilindros frente a uno de 21 al comparar ambos esquemas en más de 400 pacientes (33).

Recientemente, estos mismos autores encuentran una tasa del 38% de BP positivas en pacientes sometidos a biopsia repetida según una BPE frente a un 19% sometidos a BPS tras una BP previa negativa (34).

Pepe et al, Jones et al y Simon et al tampoco encuentran ventajas en la realización de una BPS frente a una BPS como procedimiento inicial (35-37). Parece, por tanto, que la BPS debe recomendarse dentro de las estrategias de biopsias repetidas y no como primera maniobra ante la sospecha de CP. Más allá de tratar de definir el número exacto de cilindros, parecer tener más sentido tratar de diseñar un esquema que ajuste éste a las características del paciente. Un ejemplo de esta tendencia lo representa la propuesta de un grupo italiano. Tras analizar su serie de BP sugieren que, aquellos pacientes con tacto rectal (TR) negativo, volumen glandular ≤ 60 cc y edad inferior a 65 años se benefician de la toma de 16 cilindros. En las mismas circunstancias pero teniendo más de 65 años o un volumen superior a 60 cc con TR negativo, los esquemas de 14 cilindros parecen lo más ventajoso. Tomar 10 cilindros parece suficiente para diagnosticar el 95% de los casos en que el TR es positivo (32). Por tanto, la tendencia actual a abandonar la BPS como maniobra inicial parece estar bastante respaldada por la evidencia acumulada. Sin embargo, en aquellos sujetos con elevada sospecha de CP a pesar de una BP negativa previa, sí que la BPS desempeña un papel principal. En aquellos pacientes con persistencia en la elevación del PSA o algunos de los parámetros basados en él y/o con hallazgos patológicos como PIN de alto grado o proliferación acinar atípica, debemos plantearnos una BPS. En esta situación e, independientemente de la técnica empleada en la BP previa, la probabilidad de diagnosticar un CP se sitúa en torno al 30 % si se realiza una BPS (32).

ESTADO DEL ARTE ACTUAL EN LA BIOPSIA DE PRÓSTATA (AUA Y EAU)

Biopsia inicial

Una BP debe ser indicada en función de los hallazgos del TR y la concentración plasmática de PSA. La historia familiar, la raza (afroamericanos), la velocidad de PSA, la densidad de PSA la existencia de una BP previa, el cálculo de riesgo individualizado o el hallazgo casual en ecografía transrectal de una zona sospechosa, son herramientas disponibles que, en ningún caso, pueden desplazar a la combinación de PSA y TR. Un tacto rectal positivo independientemente de la cifra de PSA puede ser suficiente para indicar una BP. Con cifras de PSA superiores a 4 ng/mL y una velocidad de PSA $> 0'75$ ng/mL/año o un PSA total entre 4-10 ng/mL con un índice de PSA $\leq 10\%$ se debe indicar, igualmente, una BP (43). Aquellos sujetos con PSA total $\geq 2'5$ ng/mL, una velocidad $> 0'35$ ng/mL/año y un índice PSA $\leq 10\%$ también deben ser considerados candidatos a BP (44).

En la BP inicial los cilindros deben tomarse de las zonas más posteriores y laterales posibles y se permite añadir algún cilindro dirigido a áreas sospechosas por el tacto o por sus características radiológicas. Actualmente, la BP por sextantes no se recomienda. A partir de 30 cc de volumen, como mínimo se deben tomar 8 cilindros y no se aconseja superar los 12 cilindros (32,39). La zona transicional no debe ser biopsiada de inicio por lo poco eficiente que resulta y únicamente debe serlo en los casos de repetición de BP (45).

Tanto la AUA como la EAU como el NCCN consideran como elemento indispensable y definitivo del estado del arte actual de la BP el empleo de algún tipo de técnica anestésica local, considerando de inferior calidad la infiltración intrarectal al bloqueo nervioso periprostático (32). El fármaco más empleado es la lidocaína a distintas dosis, aunque se ha comparado con otros anestésicos locales, no existen diferencias significativas demostradas hasta la fecha.

La toma de muestras de las vesículas seminales no está completamente aclarada. Con cifras de PSA superiores a 15-20 ng/dL, hasta en la cuarta parte de los casos existe afectación vesicular, que debe ser demostrada únicamente si la decisión terapéutica lo merece (40). Los cilindros de la zona transicional sólo se recomiendan en las biopsias repetidas, debido a su bajo rendimiento y no debe hipotercarse un cilindro de esta área en la maniobra inicial (41).

La prescripción de antibióticos es otro de los elementos imprescindibles en la BP. Se han probado varios esquemas y dosis. Las quinolonas son la familia quimioterápica de elección y, entre ellas, el ciprofloxacino ha mostrado ser más eficiente que el ofloxacino (42). En la Tabla 3 se resumen los aspectos más destacados expuestos en las principales guías clínicas (EAU, AUA y NCCN).

Biopsia repetida

Se debe repetir una BP a un paciente que presenta elevación o persistencia de una cifra de PSA sospechosa y/o con un TR sospechoso y ante la descripción de proliferación acinar atípica (ASAP). El momento de la repetición no está claro y depende de factores individuales como la cifra total de PSA, la velocidad de elevación, el factor hereditario, etc. Esta situación es, posiblemente, la más propicia para emplear los modelos matemáticos de estimación de riesgo, a falta de criterios consensuados hasta ahora. Takenaka et al diseñaron un estudio prospectivo randomizado sobre 200 candidatas a BP y rebiopsia y concluyeron que, cuanto más se demore la rebiopsia, más posibilidad hay de que sea positiva (46).

Biopsia por saturación

Aquellos pacientes que cuenten con 2 biopsias extendidas negativas y continúen mostrando una elevación de PSA son candidatas a biopsia por saturación de la glándula. Esto supone la toma de más de 20 cilindros. La incidencia de detección de CP en BPS se sitúa entre el 30-43% y depende, directamente del número de cilindros tomado (47). Este procedimiento puede ser realizado bajo anestesia local aunque se recomienda asociarlo a sedación con anestésicos intravenosos o gasesosos (32). El mayor inconveniente es la posibilidad de retención urinaria aguda, que puede ser del 10-29% (48, 49).

Biopsia en PIN de alto grado

La presencia de PIN de alto grado como hallazgo único en una BP inicial no debe suponer necesariamente una rebiopsia hasta ahora. La decisión de realizarla o no debe apoyarse en otras variables clínicas como el TR o la cifra de PSA total, así como en la extensión del PIN. Cuando el PIN de alto grado se encuentra extensamente representado en una BP inicial, debe pensarse una rebiopsia temprana, especialmente si la biopsia inicial era de menos de 10 cilindros (44, 50).

BP transperineal

La tasa de detección de CP por vía transperineal es comparable a la viatransrectal, según han demostrado varios autores, cuando el número de cilindros es similar en ambos abordajes (51, 52). Sin duda, se trata del método de elección en aquellos sujetos que carezcan de recto. Recientemente se ha demostrado que este abordaje puede llegar a diagnosticar un número no despreciable de casos de CP adicionales respecto a la vía transrectal. Estos estudios se han basado en los métodos de aplicación de braquiterapia, de ahí el pequeño auge de esta técnica al que asistimos, pero aún así, no es recomendable como método habitual de realizar una BP ya que requiere hospitalización del paciente y anestesia general (32, 53).

PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

El futuro a corto y medio plazo de la BP parece irremediadamente ligado, más allá de establecer un número de cilindros mínimo o una técnica específica, a las mejoras en la ECO-TR y la RNM. La sumación del doppler-color a la escala de grises de la ECO-TR, basada en la densidad uniforme de pequeños vasos que suele tener un carcinoma prostático, permite identificar estos agregados neovasculares a partir de los 5 mm de diámetro mayor. Esto, traducido en términos de sensibilidad y especificidad supone que pueden alcanzarse cifras entre 49-87% y 39-93%, respectivamente, para el diagnóstico de CP, rangos excesivamente amplios (54). La introducción de los contrastes ecográficos intravenosos se considera la herramienta más prometedora para ayudar a distinguir entre tejido benigno y neoplásico, permitiendo así una biopsia dirigida. La ventaja que ofrecen estos contrastes, frente al TAC o la RNM es que permanecen en el espacio intravascular a nivel capilar, permitiendo así analizar el patrón vascular de la zona que capta a tiempo real. La sensibilidad y especificidad que han podido observarse en varios estudios se sitúan en el 55% y 78% respectivamente (55, 56). Konig et al compararon el empleo de elastografía frente a ECO-TR convencional, encontrando una tasa de diagnóstico de CP de un 84% frente al 64%. La elastografía, técnica de imagen que analiza la elasticidad a tiempo real del tejido observado mediante ultrasonidos, permitió en este estudio austríaco, diagnosticar el CP con una probabilidad casi 3 veces superior con biopsias dirigidas que con biopsias convencionales (57). Estos prometedores resultados aún precisan de una consolidación que llegará en un futuro no lejano.

Finalmente, la RNM, ya sea mediante coil endorectal o convencional con 3 teslas (3T), se puede situar en el momento actual, no como una herramienta para dirigir las biopsias, sino como la exploración que determinará la extensión local del tumor. Este objetivo, a nuestro juicio, tiene más sentido que el propio de querer dirigir el diagnóstico. El empleo de la espectroscopia, mal considerada en algunos foros como una "biopsia virtual", requiere generalizarse en nuestro medio y ofrecer resultados que permitan conocer mejor el comportamiento de los índices Colina/Citrato y su correlación con las lesiones neoplásicas. Para conocer en profundidad estos y otros aspectos relacionados con la utilidad de la RNM será preciso leer con detenimiento el capítulo dedicado a ello en este monográfico.

CONCLUSIONES

La BP ha sido objeto de mejoras sustanciales, principalmente, a lo largo de los últimos 20 años. Estas mejoras, que aún están en desarrollo han sido necesarias debido a la necesidad de diagnosticar mejor una de las neoplasias más prevalentes en el planeta. El esfuerzo conjunto de urólogos, patólogos, anestesiólogos, radiólogos y especialistas en medicina nuclear está encontrando su recompensa en forma de tasas de exactitud en el diagnóstico del CP que hace años no eran imaginables. Así mismo, la tolerabilidad de las maniobras de biopsia ha alcanzado niveles de excelencia en comparación con las que desarrollan otros especialistas implicados en el diagnóstico y tratamiento de otros tumores. En el último lustro se han incorporado a este grupo los bioquímicos, con el desarrollo de la espectrografía. Sin embargo, no debemos considerar que la BP esté en peligro de ser sustituida por aquella y convertirse en el paradigma del urólogo en este sentido. Los aspectos fenotípicos y genotípicos de los tumores de próstata son el verdadero objetivo del estudio en profundidad que vivimos en el presente y sobre los que se basan todas las estrategias actuales y futuras de tratamiento, lo que hace que la BP sea imprescindible.

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

1. El cáncer en España.com. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom?start=2>
2. MJ Sánchez et al (for the CIBERESP Working Group). Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 3): 1130-36.

3. Noldus J et al. Stage migration in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38:74-8.
- *4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-9.
- **5. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-8.
6. Chun F, Epstein JI, Ficarra V et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010; 58:851-864.
7. Chun F, Briganti A, Graefen et al. Development and external validation of an extended 10-core biopsy nomogram. *Eur Urol* 2007; 52:436-45.
8. Ross PL, Gerigk C, Gonen M et al. Comparisons of nomograms and urologist's predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2002; 20:82-8.
9. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA Significantly Improves the Prediction of Prostate Cancer at Initial Extended Prostate Biopsies in Patients with Total PSA Between 2.0 and 10 ng/ml: Results of a Prospective Study in a Clinical Setting. *Eur Urol* 2011, Apr 5 . <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482022>
- *10. Saramatunga H, Montironi R, True L et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011; 24 (1): 6-15.
- *11. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011; 24 (1): 16-25.
- *12. Magi-Galuzzi C, Evans AJ, Delahunt B et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 2011; 24 (1): 26-38.
13. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 2011; 24 (1): 39-47.
- **14. Van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C et al. Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003

- May;56(5):336-40.
15. Epstein JI et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep; 29:1228-42.
 16. Parry WL y Finelly JF. Biopsy of the prostate. *J Urol* 1960; 84: 643-648.
 17. Astraldi A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route. *Urol Cutan Rev* 1937; 41: 421-7.
 18. Colby FH. Carcinoma of the prostate: results of the total prostatectomy. *J Urol* 1953; 797-806.
 19. Watanabe H et al. Diagnostic application of the ultrasound tomography for the prostate. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1968; 59(4): 273-279.
 20. Lee F, Torp-Pedersen ST y Siders DB. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *Cancer J Clin* 1989; 39(6):337-360.
 21. Hodge KK, Mc Neal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-4.
 22. Mc Neal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968; 49: 347-352.
 23. Herranz F, Verdu F, Martínez-Salamanca JI. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch Esp Urol* 2006; 59 (4): 361-375.
 24. Presti JC, O'Dowd GJ, Miller MC et al. Extended periferal zone biopsy schemes increases cancer detection rates and minimizes variance in prostate specific antigen and age-related cancer rates: results of a communit multi-practice study. *J Urol* 2000; 164:393-6.
 25. Ramírez Backhaus M Trassierra Villa M, Arlandis Guzmán S et al. Estrategias para la biopsia de próstata. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2007; 31 (10):1089-99.
 - *26. Rodríguez-Patrón R, Mayayo Dehesa T, García González R et al. Biopsia transrectal ecodirigida de próstata: aportación de una unidad urológica de diagnóstico ecográfico tras 10 años de experiencia. *Arch. Esp. Urol.* 2006; 59(4): 397-406
 27. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K et al. A comparative analysis of sextant and 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163 (1): 152-7.
 28. Levine MA, Itman M, Melamed J et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159 (2): 471-475.
 29. Applewhite JC, Matlaga BR y Mc Cullogh DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002; 168 (2):500-503
 30. Singh H, Canto EI, Shariat SF et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004; 171(3): 1089-92.
 31. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 2005; 174 (4Pt1): 1256-1261.
 - **32. Scattoni V, Maccangano C, Zani G et al. Is extended saturation biopsy necessary? *Int J Urol* 2010; 17:432-449.
 33. Decazeaud A, Rubin MA, Allory Y et al. What information are urologists extracting from prostate needle biopsy reports and what do they need for clinical management of prostate cancer? *Eur Urol* 2005; 48 (6): 911-5.
 34. Ploussard G, Bastien L, Descazeaud A et al. Extended biopsy protocol decreases prostate cancer incidence and risk of aggressive disease on repeated biopsies compared with initial standard procedure. *Urol Int* 2010; 84(2): 147-52.
 35. Pepe P, Dibenedetto G, Gulletta M et al. Prostate cancer detection after one or more negative extended needle biopsy: results of a multicenter case-finding protocol. *Arch Ital Urol Androl.* 2010 Jun;82(2):95-9
 36. Jones ST, Patel A, Schoenfield et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2006; 175:485-8.
 37. Simon J, Kuefer R, Bartsch G et al. Intesifying the saturation biopsy technique for detecting prostate cancer after previous negative biopsies: a step in the wrong direction. *BJU Int* 2008; 102:459-62.
 - *38. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May 28;289(20):2695-700.
 39. Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb; 71(2):191-5.
 40. Peyromarure M, Ravery V y Boccon-Gibod L. The role of the biopsy of the transitional zone and of the seminal vesicles in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2002; 1:40-6.
 41. Philip J et al. Importance of peripheral biopsies in maximizing the detection of early prostate cancer in repeat 12-cored biopsy protocol. *BJU Int* 2006; 98: 559-62.
 42. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000 Apr; 85(6):682-5.

43. <http://www.nccn.org/interactive/default.asp?List=Prostate%20Cancer>
44. Kawachi MH et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Feb; 8(2):240-62
45. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec; 48(6):916-21;discussion 921
46. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008 June; 11:134-8.
47. Walz J, Graefen M, Chun FK, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006 Sep; 50(3):498-505.
48. Moran BJ, Bracciorio MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct; 176(4 Pt 1):1376-81.
49. Yates DR et al. Transurethral resection biopsy as part of a saturation biopsy protocol: A cohort study and review of the literature. *Urol Oncol* 2011 Apr (12): 142-9.
50. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan; 173(1):70-2.
51. Emiliozzi P et al. Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six core prostate biopsy. *Urology* 2003; 61: 961-6.
52. Watanabe M et al. Extensive biopsy using a combined transperineal and transrectal approach to improve prostate cancer detection. *Int J Urol* 2005; 12:696-3.
53. Li H et al. Transperineal ultrasound-guided saturation biopsies using 11-region template of prostate: report of 303 cases. *Urology* 2007; 70: 1157-61.
54. Amiel GE y Slawin KM. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate. *Urol Clin North Am J Roentgenol* 2000; 174: 623-7.
55. Halpern EJ et al. detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer* 2005; 104: 2373-83.
56. Albretch T, Hoffmann CW, Schettler et al. B-mode enhancement at phase inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans. *Radiology* 2000; 216: 273-8.
57. Konig K, Scheipers U, Pesavento A et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005; 174: 115-7.
58. Kawakami S, Koga F, Fuji Y et al. History of malignancy is a predictor of prostate cancer detection: incorporation into a pre-biopsy nomogram.
59. Sakura M, Kawakami S, Ishioka J et al. A Novel Repeat Biopsy Nomogram Based on Three-dimensional Extended Biopsy. *Urology* 2011 Apr; 77(4):915-20.
60. Kawamura K, Suzuki H, Kamiya N et al. Development of a new nomogram for predicting the probability of a positive initial prostate biopsy in Japanese patients with serum PSA levels less than 10 ng/mL. *Int J Urol* 2008; 15: 598-603.
61. Ide H, Yasuda M, Nishio K et al. Development of a Nomogram for Predicting High-grade Prostate Cancer on Biopsy: the Significance of Serum Testosterone Levels. *Anticancer Res* 2008; 28: 2487-92.
62. Nam RK, Toi A, Klotz LH et al. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Aug 20;25(24):3582-8
63. Chun FK, Briganti A, Graefen M et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol* 2007; 177:436-45.
64. Eastham JA, Mai R, Robertson JL. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 1999 Oct; 54(4):709-13.