

Evolución de diferentes estrategias de biopsia prostática en pacientes con tacto rectal no sospechoso y Antígeno Prostático Específico (APE) elevado: propuesta de un nuevo esquema "4 x 4"

Evolution of the different strategies of prostatic biopsy in patients with normal rectal examination and PSA rise: new technique "4 x 4"

Dres. Borghi, M.*;
Becher, E.*;
Montes de Oca, L.*;
Momesso, A.**;
González Morales, M.**;
Repetti, P.**

Introducción: Si bien el incremento del número de tomas en biopsias prostáticas aumenta la positividad de las mismas, el esquema más ventajoso aún no está definido.

Objetivos: Revisar los distintos esquemas utilizados en nuestra institución, presentar y evaluar el esquema de 16 biopsias, denominado 4 x 4, en pacientes con Tacto Rectal no sospechoso y elevación del APE.

Materiales y Métodos: Entre 1991 y 2003 se realizaron 3.021 biopsias prostáticas ecodirigidas a pacientes con sospecha de Cáncer de Próstata. Se tomaron muestras de las imágenes sospechosas, y de acuerdo con el esquema en curso, se completó con tomas randomizadas de diferentes zonas de la próstata. En los pacientes biopsiados con el esquema 4 x 4, el promedio (rango) de APE, Volumen de Próstata y Densidad de APE fue 8,6 ng/ml (2,5-37), 55,9 ml (8-140) y 0,171 (0,04-1,3), respectivamente. Se tomaron un promedio de 15,9 tomas por pacientes.

Resultados: Se hallaron 421 (31,2%) CaP. El índice de positividad del sextante fue de 22,9%, el sextante lateral de 29,6%, 31,7% para el de 10 tomas, y el esquema 4 x 4 fue positivo en el 38,4%. La mayor diferencia se produjo en el subgrupo de APE entre 4 y 10 ng/ml.

Conclusiones: El aumento del número de punciones (16 tomas), 4 mediales y 4 laterales por lóbulo, tiene un índice de positividad mayor al sextante y otros esquemas.

PALABRAS CLAVE: Biopsia; Próstata; APE.

Introduction: Despite the rise of cores in prostatic biopsies increases positivity, the more useful biopsy technique has not been defined yet.

Objective: Revision of different techniques at our center, to present and evaluate the 16 core's technique, named 4x4, in patients with normal rectal examination and PSA rise.

Materials and Methods: Between 1991-2003, 3021 prostatic biopsies have been performed in patients with high risk of prostate cancer. During transrectal ecography we performed cores in regard of the schedule in course and all the images suspected of cancer. The patients that had been biopsy with the 4 x 4 technique had a PSA range, prostate volume, and PSA density of 8.6 ng/ml (2.5-37), 55.9 ml (8-140) and 0.171 (0.04-1.3) respectively. A mean of 15.9 cores for patient had been performed.

Results: We found 421 (31.2%) cases with prostate cancer. The positive index for the sextant was 22.9%, and for the lateral sextant was 29.6%; in the 10 cores group was 31.7%, and in the 4 x 4 technique was positive in 38.4%. The biggest differences were found in the PSA 4 to 10 ng/ml subgroup.

Conclusions: The increase in the number of cores (16), 4 medial and 4 lateral per lobe, has increased the positive index compared to the sextant and other techniques.

KEY WORDS: Biopsy; Prostate; PSA

Centro de Diagnóstico Urológico,
Buenos Aires, Argentina

* Director, Centro de
Diagnóstico Urológico

** Staff, Centro de Diagnóstico
Urológico.

Centro de Diagnóstico Urológico.
Córdoba 2424.

Ciudad Autónoma de Buenos
Aires (1120)
TE: 4964-2424 Fax 4964-0200
mborghi@cdu.com.ar

Ninguno de los autores tienen relación comercial o financiera con alguna empresa que pueda significar un conflicto de intereses con los datos revelados en este trabajo.

INTRODUCCIÓN

Librado a su libre evolución, el Cáncer de Próstata (CaP) es diagnosticado en estadios avanzados: 30-50% con metástasis (MTS) óseas y 15-30% con invasión ganglionar y sólo el 15-40% son hallados en estadios localizados.² Sin embargo, en estos últimos, en la pieza quirúrgica se encuentra un 68% de invasión capsular y 18% de las vesículas seminales comprometidas,² ambos factores de mal pronóstico. Asimismo, la sobrevida promedio en los pacientes con metástasis es de 24 a 30 meses.^{1,3}

Debido a la limitada oportunidad de curación que ofrece el CaP por su propia historia natural, es necesario el diagnóstico de pacientes en estadios tempranos con el objetivo de lograr una mayor sobrevida a la enfermedad. Esto significa, diagnosticar pacientes con tacto rectal negativo (TRN) (T1c) y con APE lo más bajo posible.

La aparición del APE en los finales de los '80, junto con el desarrollo de transductores transrectales de alta resolución y la pistola automática de biopsia, ha provocado un gran cambio en la capacidad diagnóstica del CaP, sobre todo en la migración hacia los estadios más tempranos³⁶ de la enfermedad.

Las biopsias directas mediante la Ecografía Transrectal de Próstata (ETP) a la imagen sospechosa fue el primer avance ultrasonográfico, siendo *Lee*⁴ quien describe por primera vez el área hipoeoica como la imagen sospechosa de CaP, correlacionando la estructura ecogénica con la histopatología de las tomas biopsias. El rendimiento de estas biopsias fue superior a las históricas realizadas con guía digital, por simple palpación del nódulo. La ETP era capaz de diagnosticar 57% de CaP en pacientes cuya primera biopsia, ciega, con guía digital, había sido negativa.⁵ Sin embargo, estas biopsias dependían de la ecoestructura (habitualmente relacionada con el volumen tumoral) del CaP para ser visibles. *Hodge*⁵ diseña un esquema en que espacia las muestras en base, medio y pico, bilateral (sextantes), con el objetivo de hallar CaP no visibles y mejorar la detección, adicionándolo o reemplazando a las tomas directas. Subsecuentemente, se mejora los resultados del sextante por la lateralización de las tomas, logrando mayor tejido de la Zona Periférica.¹⁰

Posteriormente *Kteech*,¹⁷ *Dvajjan*⁷ y *Levine*¹⁴ biopsian pacientes de manera serial, y demuestran que el sextante omite un porcentaje importante de los CaP en la primera biopsia, sobre todo de los órgano-confinados. De aquí se desprende la necesidad de aumentar la positividad de la primera biopsia, tanto en pacientes con TRN como sospechoso.

El número y la ubicación de las tomas todavía está en discusión.

Varios Centros muestran distintos esquemas^{11,13,15} de biopsias en que aumentan el número de tomas en el mismo paciente. Estas series incluyen pacientes con TRN como con tacto rectal positivo (TRP), por lo que la comparación entre los distintos esquemas debe ser cautelosa, debido a que la proporción de ambos grupos diferirá en el resultado general.

En nuestro Centro comenzamos en 1990 a realizar las primeras ecografías transrectales y biopsias ecodirigidas. Con la experiencia fuimos aprendiendo de las mismas y cambiando el esquema de biopsia, buscando un mayor índice de detección, sobre todo en pacientes con TRN para el CaP.

Presentamos nuestra experiencia con los distintos esquemas de biopsia en pacientes con TRN y APE elevado. Finalmente, mostramos y evaluamos un nuevo esquema de 16 tomas por paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre octubre de 1991 y febrero de 2003 se realizaron y tabularon 3.012 ecografías transrectales con biopsia ecodirigida (ETP) en pacientes que consultaron espontáneamente o fueron derivados a nuestro Centro por sospecha de CaP por TR y/o APE patológico. Hasta 1993 las biopsias se realizaban exclusivamente en las imágenes sospechosas. A partir de esa fecha, se comenzó a aumentar el número de tomas hasta llegar al sextante de *Hodge*.⁶

En 1996 se comenzó con los estudios de comparación de los distintos esquemas. A partir de 1996 hasta febrero de 2003, se biopsiaron 2.022 pacientes. De ellos, 1.348 tenían TRN y APE elevado.

Los esquemas utilizados fueron variando como se describe más adelante, de acuerdo con el estudio que fuera realizado en ese momento, para evaluar y confeccionar el esquema de mayor ventaja diagnóstica.

El Tacto Rectal fue realizado inmediatamente antes de la exploración ultrasonográfica por un urólogo certificado, con el paciente en decúbito dorsal, y clasificado en Sospechoso (TRP) o TRN, considerando sospechoso a toda irregularidad en la superficie, nodularidad o aumento de la consistencia.

El APE fue procesado por el método de micropartículas MEIA (*Abbott*) y se tomó como válido el último realizado antes de la biopsia. El valor de corte fue de 4 ng/ml. En el grupo del esquema 4x4, 13 pacientes fueron biopsiados con APE entre 2,5 y 4 ng/ml. En 562 pacientes fue posible obtener el índice PSA Libre/Total, ambos también con el método MEIA.

La Densidad del APE (DAPE) es la relación entre el APE y el Volumen Prostático Total (VPT). No hay valores de referencias considerados “estándar de oro”.

Los pacientes reciben un enema la noche anterior, y profilaxis antibiótica con ciprofloxacina 250 mg, 30 minutos previos al estudio. El antibiótico se continúa hasta completar 5 días de tratamiento.

Exploración ecográfica y biopsia

Para el estudio ecográfico se utilizaron equipos *Bruel & Kjaer*, con transductor *endfire* multifrecuencia de 6-10 MHz o *Acoustic Imaging* con transductor transrectal *endfire* de 6,5 MHz.

El paciente es colocado en decúbito lateral izquierdo.

Se toman los diámetros prostáticos y se calculan los volúmenes prostáticos totales y de la Zona Transicional mediante la fórmula del elipsoide (transverso X anteroposterior X longitudinal X 0,52). El diámetro transversal es tomado en el plano axial, mientras que los anteroposterior y longitudinal son medidos en el plano longitudinal. Se realiza la exploración semiología ecográfica, buscando la aparición de lesiones sólidas de aspecto hipocogénico o heterogéneo. En ese caso, las muestras de las lesiones son identificadas separadamente.

Las biopsias se realizaron, en el plano más conveniente para el operador. Sin embargo, en general, se utilizó el axial para el lado derecho, y el longitudinal para el lado izquierdo.

Se ubica la región de la ZP más conveniente en el centro del haz del ultrasonido, para luego centrarla en

la guía electrónica. Se avanza con la aguja por la guía del transductor hasta tocar el recto. Se comprime suavemente y se dispara el gatillo de la pistola automática. Se asegura que la aguja esté incluida en la imagen que deseamos biopsiar, y se procede a retirar la muestra de tejido de la aguja.

Se consideran biopsias mediales a las tomas parasagitales, equidistantes entre la línea media y el extremo prostático. Biopsias laterales son consideradas aquellas que son tomadas en los extremos laterales de la glándula. (Figura 1)

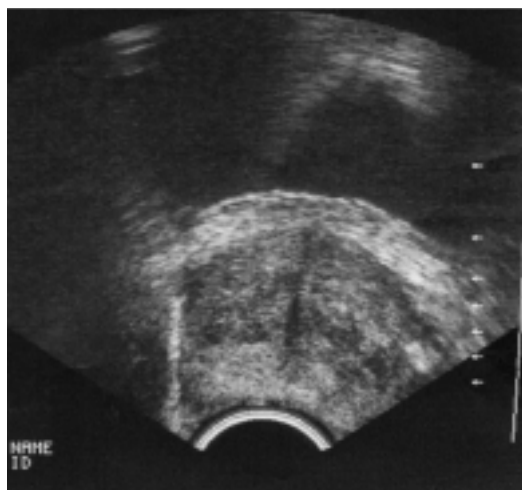
A partir de octubre de 2001 comenzamos a realizar bloqueo anestésico local (AL), con el objetivo de mejorar la tolerancia del procedimiento. En estos pacientes, se procedió infiltrando 5 ml de lidocaína al 1% alrededor de cada uno de los paquetes neurovasculares en la unión vesículo-prostático bajo visión directa de los mismos, de manera bilateral, con aguja 20 G de 25 cm diseñada *ad hoc*.

Cuando se utilizó neuroleptoanalgesia (NLA) el procedimiento se realizó en quirófano, utilizando generalmente fentanilo y midazolam, con la colaboración de un anestesiólogo.

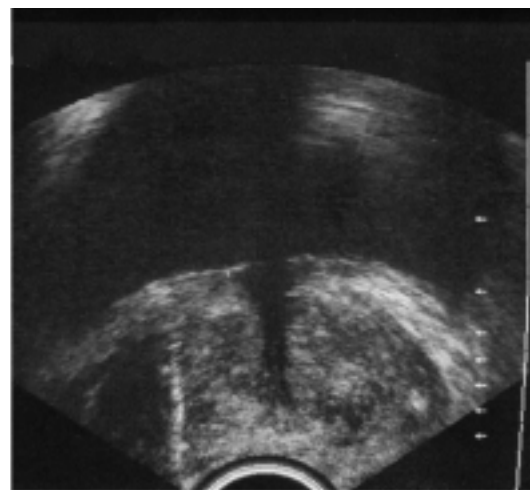
Esquemas de biopsias

Sextante

Las biopsias por sextantes fueron realizadas según lo sugerido por Hodge,⁶ en ubicación parasagital, en la base, medio y pico de ambos lóbulos (Figura 2). Todas sus tomas son consideradas mediales.



Biopsia medial



Biopsia lateral

Figura 1: Biopsias mediales y laterales. Nótese que en la biopsia medial, la aguja penetra en la Zona Transicional (ZT), mientras que en la lateral, la aguja toma una muestra solamente de la Zona Periférica.



Figura 2: Esquema de Hodge. Los puntos negros representan la zona de la toma. Todas son mediales.

Sextante lateral

Las tomas fueron realizadas en la base, medio y pico de ambos lóbulos, en la porción de la Zona Periférica (ZP) más cercana al límite lateral (Figura 3). Con estas tomas se intenta evitar la inclusión de la Zona Transicional en la muestra, tomando solamente la ZP (Figura 3).



Figura 3: Sextante lateral. Las tomas del sextante fueron llevadas hacia los extremos de la glándula.

10 laterales

Se toman 5 muestras, todas laterales, desde la base hasta el pico prostático, con una separación equidistante entre ellas (Figura 4). Equivale al sextante lateral al que se le agregan una toma entre la base y el medio lateral, y otra entre el medio lateral y el pico.



Figura 4: Esquema de 10 tomas laterales: al sextante lateral se le agregaron tomas intermedias.

Esquema de Presti¹³

Se incluye al sextante de Hodge, tomas laterales en la base y medio prostática, tomando en total 10 muestras (Figura 5). De alguna manera, es la suma del sextante y el sextante lateral.



Figura 5: Esquema de Presti.

Esquema 4 x 4.

Se lo designó de esta manera porque toma 4 biopsias mediales y 4 laterales por lóbulo, totalizando 16 biopsias por paciente.

Para la región medial, agrega una biopsia media al sextante de Hodge, totalizando 4 tomas mediales. Para las laterales, agrega a las laterales de Presti, 2 tomas intermedias. Una entre la base y la lateral medial, y la segunda entre la lateral medial y el pico (Figura 6), totalizando 4 tomas laterales, de base a pico.

Se realiza siempre con bloqueo anestésico local.

Este esquema es propuesto e investigado originalmente por nuestro grupo.



Figura 6: Esquema 4 X 4. Los puntos negros representan las tomas mediales, mientras que los grises las tomas laterales. El sombreado de la base representa la zona del bloqueo anestésico local.

Estudios comparativos de esquemas

Sextante Vs. sextante lateral

Entre 1/12/96 y 29/4/98 se realizaron 354 biopsias prostáticas randomizadas ecodirigidas, las cuales se dividieron en forma aleatoria en 2 grupos: A) sextantes parasagittales, según esquema de Hodge, 183 pacientes, y B) sextantes lateralizados, 171 pacientes. Los parámetros de ambos grupos son comparables (Tabla I).

Grupo	#	Edad (rango)	APE	VPT	DAPE	A Hipoec
Sextante	183	63,4 (48-79)	10,2	63,1	0,18	31,5%
S. Lateral	171	62,9 (42-81)	9,35	55,1	0,2	30,2%

APE: Antígeno Prostático Específico. VPT: Volumen Prostático Total. DAPE: Densidad del Antígeno Prostático. A. Hipoec: Área hipoecoica. S. Lateral: Sextante lateral.

Tabla I. Comparación de los parámetros de ambos grupos.

Sextante lateral Vs. 10 laterales (X 10 L)

Entre 06/05/98 y 22/10/2001 se realizaron 1.222 biopsias ecodirigidas, de las cuales 725 fueron en pacientes con APE mayor de 4 ng/ml y TRN para CaP. Ambos grupos son comparables en los parámetros

diagnósticos, tanto en número, edad, distribución del APE y Volumen Prostático (Tabla II).

	S. Lateral	X 10 L	Gral.
Número	407	318	725
Edad	64,1 (38-84)	63,1(36-84)	63,8 (36-84)
APE ng/ml(rango)	9,3 (4.1-50)	10,8 (4-89)	9,8 (4-89)
APE 4-10 ng/ml (%)	277 (68)	208 (65.5)	485
APE10,1-20 ng/ml (%)	113 (27,8)	89 (27,9)	202
APE >20.,1 ng/ml (%)	17 (4,2)	21 (6.6)	38
VPT ml (rango)	56,6 (13-244)	62,4 (19-196)	59,5 (13-244)
DAPE	0,19 (0,04-1,1)	0,20 (0,02-1,2)	0,19 (0,02-1,2)

S Lateral: esquema Sextante lateral. X10 L: esquema de 10 tomas laterales. APE: Antígeno Prostático Específico. VPT: Volumen Prostático Total. DAPE: Densidad de Antígeno Prostático.

Tabla II . Variables de ambos grupos.

Esquema 4 x 4.

Entre el 22/10/01 y el 6/02/03 se realizaron 538 ecografías transrectales. En 278 pacientes con TRN y APE elevado se les realizó la biopsia según el esquema 4 x 4. A todos los pacientes se les administró la AL. En 140 pacientes fue posible obtener el índice APE Libre/ Total.

El promedio (rango) de edad, APE, Volumen de Próstata (VP) y Densidad de APE (DAPE) fue de 63,3 años (42-82), 8,6 ng/ml (2,5-37), 55,9 ml (8-140) y 0,171 (0,04-1,3), respectivamente (Tabla III). Se tomaron 15,9 (12-23) tomas por paciente.

	Promedio	Rango
Edad (años)	63,3	42-82
APE (ng/ml)	8,6	2,5-37
VPT (ml)	55,9	8-140
DAPE	0,17	0,04-1,3
# tomas	15,9	12-23

APE: Antígeno Prostático Específico. VPT: Volumen Prostático Total. DAPE: Densidad de Antígeno Prostático

Tabla III. Parámetros de los pacientes biopsiados con el esquema 4 x 4

Para 218 pacientes era la primera biopsia, en 51 la segunda y en 9 más de 2.

Cada toma fue colocada en frascos distintos, individualizando la zona de la muestra.

Luego de cada toma se hace una compresión con el transductor, en la zona de la entrada de la punción para disminuir la posibilidad de hematoma y/o sangrado.

A los pacientes con AL, una vez finalizado el estudio, se les entrega una escala visual analógica, de 0 a 10, para evaluar el dolor.

La Anatomía Patológica fue procesada de manera habitual con hematoxilina-eosina, y se completó con inmunomarcación con citoqueratina 34 β -E12. La lectura fue realizada por un solo patólogo.

Las complicaciones fueron evaluadas en el consultorio a partir del décimo día posterior a la biopsia. En caso de pacientes referidos por otros urólogos, se realizó un contacto telefónico posterior al mes del procedimiento.

El estudio estadístico fue realizado con el programa EPI-INFO 6,04. Test de Chi cuadrado para bondad de ajuste.

RESULTADOS

De los 2.022 pacientes biopsiados entre el 2/12/96 y 6/2/03 se hallaron 901 CaP (44,5%). De los 1.348 que tenían TRN y APE elevado, 421 (31,2%) fueron positivos para CaP.

En el esquema del sextante resultaron positivos para CaP 42 entre 183 pacientes (22,9%). En el caso del sextante lateral, en la suma de ambos trabajos que se muestran adelante, se diagnosticaron 171/578 (29,6%) de CaP, y 101 sobre 318 en el esquema de 10 tomas (31,7%). Para el esquema 4x4, 107 de los 278 pacientes fueron positivos para CaP (38,4%).

Sextante medial vs lateral

Se diagnosticaron 97/354 CaP (27,4%), 42 en los mediales (22,9%) y 58 en los laterales (33,9%). Sin embargo, esta diferencia se mantiene solamente en los APE bajos, menores de 10 ng/ml (Tabla IV). El grupo de APE > 20,1 ng/ml es considerado como insuficiente en su número para hacer el estudio estadístico.

Sextante lateral vs 10 tomas laterales

Se diagnosticaron 214 CaP (29,5%), 113 con sextantes laterales (27,7%) y 101 con 10 tomas laterales (31,7%) (Tabla V), siendo el esquema de 10 tomas laterales más efectivo para el diagnóstico.

Sin embargo, al analizar los resultados según el valor de APE en el momento del diagnóstico, la diferencia se hace significativa entre 4 y 10 ng/ml. A partir de los 10,1 ng/ml, nuevamente no hay diferencia estadística.

APE(ng/ml)	4-10		10,1-20		>20,1		Totales
	%	CaP/T	%	CaP/T	%	CaP/T	CaP/T (%)
Medial	18,8	20/110	29,3	17/58	30	5/15	42/183 (22,9)
Lateral	28,1	29/103	33,3	19/57	63,3	7/11	58/171 (33,9)
Totales	23	49/213	31,3	36/115	46,1	12/26	97/354 (27,4)
p	0,01		0,5				0,05

APE: Antígeno Prostático Específico. CaP: Cáncer de Próstata. T: Total. p: prueba de chi cuadrado.

Tabla IV. Porcentaje de positividad para CaP en cada esquema, según los valores de APE

APE (ng/ml)	4-10		10,1-20		> 20,1		CaP/Total(%)
	CaP/T	%(IC)	CaP/T	%(IC)	CaP/T	%(IC)	
X 6 L	69/277	24,9 (20-30)	34/113	30,1	10/17	58,8 (33-81)	113/407 (27,7)
X 10 L	63/208	30,3 (24-37)	26/89	29,2	12/21	57,1 (34-78)	101/318 (31,7)
Totales	132/485	27,2%	60/202	29,7%	22/38	57,9 (33-81)	214/725 (29,5)
p	0,1		0,98		0,82		

APE: Antígeno Prostático Específico. X 6 L: sextante lateral. X 10 L: diez tomas laterales. CaP: Cáncer de Próstata. IC: Intervalo de Confianza. p: prueba de chi cuadrado de diferencia estadística.

Tabla V. Positividad para CaP, de acuerdo con el valor de APE

Esquema 4 x 4

Se diagnosticaron 107/278 CaP (38,4 %), hallándose escasas diferencias entre los grupos con APE superior o inferior a 10 ng/ml (Tabla VI). En el grupo de APE entre 2,5 y 4 ng/ml, el índice de positividad fue del 25%.

Al seleccionar solamente los pacientes con TRN, cuando se los divide por APE, la gran mayoría se en-

cuentra en el grupo con APE entre 4,1 y 20 ng/ml, siendo escasos en los subgrupos entre 2,5 y 4 (12) y mayor de 20,1 ng/ml.

Las biopsias mediales diagnosticaron 76 (71%) CaP y las laterales 92 (85,9%), y fueron positivas en ambas zonas en 61 pacientes (57%). En 15 (14%) pacientes la biopsia fue positiva exclusivamente en las me-

APE	CaP/total	%	VPT(rango)	DAPE(rango)	PSAL/T
2,5-4	3/12	25	33 (21-71)	0,08 (0,04-0,14)	n/e
4,1-10	76/197	38,5	54 (8-140)	0,14 (0,05-0,55)	0,15 (0,04-0,41)
10,1-20	24/58	41,3	62 (31-121)	0,23 (0,09-0,27)	0,13 (0,07-0,24)
>20,1	4/10	40	76 (21-136)	0,52 (0,18-1,3)	0,09 (0,07-0,11)
Total	107/278	38,4	55,9 (8-140)	0,17 (0,04-1,3)	0,14 (0,04-0,41)

APE: Antígeno Prostático Específico. CaP: Cáncer de Próstata. VPT: Volumen Prostático Total. DAPE: Densidad de Antígeno Prostático. n/e: no evaluable, por escaso número.

Tabla VI. Resultados con esquema 4 x 4.

diales, mientras que en 31 (28,9%) lo fue sólo en las laterales (Tabla VII). De esta manera, las biopsias por sextantes (mediales) hubiesen perdido casi el 30% de los CaP, mientras que las laterales sólo el 14%.

La diferencia estadística del esquema 4 x 4 con respecto a las mediales o laterales considerados individualmente es altamente significativa ($p=0,00001$).

	Positividad/Total CaP	%	Exclusiva	%	IC
Mediales	76/107	71	15	14	8-22
Laterales	92/107	85,9	31	29	20,6-38,5
Coinciden	61/107		61	57	47,8-66,5

CaP: Cáncer de Próstata. IC: Intervalo de Confianza

Tabla VII. Grupo 4 x 4. Análisis de los CaP, según la ubicación de las muestras

Al separarlas por el valor de APE, no se halló diferencias entre ambos grupos (Tabla VIII).

APE	< 10	%	>10,1	%
Mediales	12/80	15	3/27	11,1
Laterales	25/80	30,25	6/27	22,2
Coinciden	43/80	54,7	18/27	66,7

Tabla VIII. Grupo 4 x 4. Análisis por ubicación y APE.

El esquema 4 x 4 permite, por intermedio de la simulación, compararlo con otros esquemas de biopsia.

Con excepción del octante, los esquemas alternativos con biopsias numerosas, alcanzan un porcentaje de positividad alto, independiente del valor del APE (Tablas IX, X).

APE (ng/ml)	CaP(%)		total	% CaP/Total	ROC
	<10	>10,1			
Esquema					
Octante ⁸	56 (70)	20 (74,1)	76 (71)	27,3	0,85
Sext lat ¹⁰	71 (88,7)	23 (85,1)	94 (87,8)	35,6	0,93
Presti ¹²	73 (91,2)	22 (81,5)	95 (88,8)	35,9	0,93
4 x 4	80 (100)	27 (100)	107 (100)	38,4	0,99

APE: Antígeno Prostático Específico. Sext Lat (10): Sextante lateral. El paréntesis representa la cantidad de tomas biopsicas según el esquema. CaP: Cáncer de Próstata. ROC: Área debajo de la curva.

Tabla IX. Distribución de los CaP según el valor de APE y los diferentes esquemas.

APE (ng/ml)	<10		> 10.1		Gral	
	# perdidos	%	# perdidos	%	Total	%
Esquema						
Octante	24	30	6	22,2	30	28
X 10 lat	9	11,2	4	14,8	13	12,1
Presti	7	8,7	5	18,5	12	11,2
Total de CaP	80		27		107	

APE: Antígeno Prostático Específico. Lat: lateral. Gral.: General

Tabla X. CaP perdidos según el esquema alternativo, divididos por APE.

Los valores de PSAL/Total, tanto para las biopsias positivas como las negativas, han sido prácticamente idénticos para cada uno de los esquemas (Tabla XI).

Esquema	PSAL/T promedio	
	CaP	Benigno
Sextante	0,11	0,15
Sextante lateral	0,11	0,15
X 10L	0,13	0,16
Presti	0,09	0,14
4 x 4	0,10	0,15

PSAL/T: índice PSA libre/total

Tabla XI. Índice PSA libre/total, según el resultado de la patología y su relación con los esquemas.

A los pacientes que se les realizó el esquema 4 x 4, se les hizo un bloqueo anestésico local, y se les dio una escala analógica de dolor, entre 0 y 10. El valor promedio de dolor obtenido fue de 1,7 (0-7), no hallándose diferencias en el puntaje con la edad del paciente.

Las complicaciones

Se evaluaron 198/278 (71,2%) pacientes del esquema 4 x 4. La evaluación fue realizada a los 22,5 días de promedio (10-95).

Veintisiete (14,1%) pacientes refieren ninguna complicación.

La complicación más frecuente ha sido la hematuria (59%), siguiendo la hemospermia (46,8%)

La hematuria estuvo presente en 116 pacientes, con una duración promedio de 7,4 días (1-30). Un paciente refiere hematuria con coágulos, pero no bloqueo; 18 (9,1%) pacientes refieren proctorragia. La duración varió de 1 a 10 días, 1,3 de promedio.

La hemospermia fue referida por 93 (46,9%) pacientes.

La fiebre estuvo presente en 6 (3%) pacientes.

Un paciente desarrolló una Infección Urinaria; 27 (14,1%) pacientes padecieron dolor perineal.

El aumento de la frecuencia miccional fue referido por 39 (19,6%) pacientes.

Ningún paciente requirió internación por sangrado o sepsis.

Un dato interesante ha sido que, en la evaluación 4 meses de la biopsia, la percepción del dolor se incrementó en 2,75 puntos (promedio).

DISCUSIÓN

Varios autores muestran la necesidad de aumentar el número de tomas de biopsias por pacientes.^{3,5,9,10} Sin embargo, aún resta definir el esquema más ventajoso y sobre todo, individualizar cada esquema según el TR y APE del paciente.

La generalización del uso bloqueo anestésico local ha permitido el aumento del número de punciones, con el consiguiente incremento de la positividad para CaP en una sola sesión, eliminando un número importante de falsos negativos del sextante. Sin embargo, consideramos que el incremento de tomas debe realizarse en los sitios de mayor positividad. Por este motivo en nuestro esquema hemos aumentado la cantidad en los puntos laterales y mediales.

El sextante

El sextante ha mostrado que omite un número significativo de cánceres. Los trabajos de *Kteech*,¹⁷ *Djavan*,⁷ *Levine*¹⁴ y *Roehl*²⁹ son los mejor diseñados para este propósito. También lo demuestran los trabajos que analizan las re-biopsias.^{18,19} Los dos primeros biopsiaron un grupo secuencial de pacientes con TR y/o APE patológicos. En aquellos cuya biopsia fue negativa para CaP fueron biopsiados sucesivamente a las 6-8 semanas, hasta llegar a la cuarta biopsia. El estudio de *Dvajjan* es parte del *screening* multicéntrico Europeo, y los pacientes con CaP fueron sometidos a Prostatectomía Radical.

La positividad de las biopsias fueron de 22, 10, 5 y 4%, de la primera a la cuarta sesión (Tabla XII). Es interesante notar que el APE promedio y el puntaje de *Gleason* promedio no variaron entre los cuatro grupos, pero sí el volumen tumoral. En los pacientes diagnosticados en las 2 primeras biopsias, los volúmenes fueron de 4,2 y 4,9 ml., vs 0,8 ml en aquellos pacientes diagnosticados en las subsiguientes. Los autores concluyen que los CaP diagnosticados en las 2 primeras sesiones son clínicamente importantes, mientras que, debido al bajo volumen tumoral hallado en las biopsias subsiguientes, se corre el peligro de diagnosticar CaP clínicamente no significativos.

En el caso del trabajo de *Kteech*,¹⁷ las positivities fueron de 29 y 17%, 46% en total (Tabla XII). Las diferencias de porcentajes entre ambos se podrían explicar por diferencias en la población (gran proporción de pacientes negros), o bien por el porcentaje de TRP. El promedio de positividad en la suma de las primeras 2 biopsias entre los 4 trabajos (Tabla XII) es de 35,7 %, por lo que se puede inducir que ése sería un buen índice

ce de positividad para un esquema de una primera sesión de biopsia prostática.

	APE	1ra	2da	3ra	4ta	total
<i>Kteech</i>	4-10	29	17	7	7	60
<i>Dvajan</i>	4-10	22	10	5	4	41
<i>Levine</i>	4-10	17	8			
<i>Roehl</i>	4,6 ± 1,8	29	11	8	6	54
Promedio		24,25	11,5	8	6	54
		Suma:	35,75			

APE: Antígeno Prostático Específico

Tabla XII. *Biopsias Seriales*

Biopsias laterales

Varios reportes revelan que las biopsias laterales tienen mayor sensibilidad para el diagnóstico de CaP que las mediales o parasagittales.

*Chang*¹⁰ en un estudio sobre 273 pacientes, con TRP o negativo, obtuvo un 44% de positividad para CaP, aunque en su estudio realizaba en el mismo paciente tanto el esquema del sextante como las tomas laterales, con un promedio de 12,6 (10-20) tacos por paciente. Concluye que el agregado de las tomas laterales ayudó en diagnosticar un 20% de CaP no ubicables por el sextante, datos similares a los de *Eskew*.⁹

*Chen M.*¹⁶ en un estudio basado en 180 piezas de prostatectomía radical, realizó una simulación computarizada de los esquemas de biopsias, y concluye que es importante tanto el número de biopsias como la ubicación de las mismas, dando prioridad a las tomas laterales.

*Brossner*¹¹ tomó 12 muestras en cada paciente, un esquema sextante con la técnica de *Hodge* y otro con la técnica de *Chen*. Concluye que la sensibilidad de las laterales es mayor (96,2 vs 88,8%) a las parasagittales, sobre todo en pacientes con APE < de 10 ng/ml. Los 280 pacientes estudiados tenían tanto TRP como negativo.

McNeal y *Stamey*¹² reportan que los CaP menores a 1,2 cc están mayoritariamente localizados en el aspecto lateral de la Zona Periférica, revelando la importancia de lateralizar el muestreo para poder diagnosticar los CaP de volumen bajo.

Estos trabajos coinciden con el nuestro, en que cuanto menor sea el APE, mayor importancia tienen las biopsias laterales, ya que la diferencia es mayor en el

grupo de APE entre 4 y 10 ng/ml. Si bien en los pacientes con APE alto hay diferencia a favor de las muestras laterales, esta tendencia está influida por el bajo número de pacientes de ese grupo (Tabla VIII).

Si bien las muestras laterales tienen mayor positividad, creemos que no es conveniente perder las tomas mediales. Un esquema debe incluir ambas. Si es verdad que la prioridad debe ser de las laterales, de tal manera que el sextante debe ser abandonado, sobre todo en pacientes con APE bajo. Pero el esquema mínimo, independientemente del valor del APE, debe ser el de *Chang* y *Presti*, con 10 tomas.

Esquemas

*Babaian*¹³ propone como alternativa al sextante un esquema de 11 sitios, que incluyen los laterales (1 toma), las Zonas de Transición (ZT) (1 toma) y la línea media (sextante + 2 laterales + 2 de la ZT + 1 de la línea media, total: 11 punciones). En pacientes con TRN encuentra un 23% de positividad (vs. 13% del sextante), y en los pacientes con APE entre 4 y 10, independientemente del TR, 30% (vs. 19% del sextante), concluyendo que el esquema es superior al sextante.

*Esquew*⁹ propone un esquema que denomina de 5 regiones, en el cual al sextante agrega 3 tomas de la línea media y 2 tomas laterales por lado (13 en total). En los pacientes con TRN y PSA entre 4 y 10 ng/ml halló un 28% de CaP.

En ambos casos, agregan al sextante, 1 toma lateral por lóbulo, la línea media, y en el caso de *Babaian*, la ZT. En nuestra experiencia, la línea media en pacientes con TRN, poco agrega al índice de positividad. *Eskew* presenta sólo 2 CaP en 119 pacientes. *Terris*²⁵ muestra que es una zona abandonada en la sistematización. En cuanto a la ZT, es válida biopsiarla sólo en segundas oportunidades (20-24, 28). Por lo tanto, las biopsias que realmente agregan positividad en ambos estudios, son las laterales.

En nuestro esquema, al sextante se le agregan 4 tomas laterales y se incorpora una toma medial. Esto último tiene por objetivo que la distancia entre todas las tomas del sextante, sea menor de 10 mm.

Chang y *Presti*,^{10,15} proponen un esquema de 10 tomas, en el que agregan 2 tomas laterales por lóbulo (12,6 de promedio, rango entre 10 y 20), hallando 36% de positividad. Posteriormente sugieren eliminar la biopsia de la base, logrando un valor similar de predicción positiva.

Creemos que el muestreo de la Zona Periférica, en su primer intento, debe ser amplio, pero siguiendo un esquema racional y seguro. *Mazzal*²⁴ muestra que la

ubicación de los CaP de la segunda biopsia son más apicales, dorsales, multifocales y de menor volumen que los diagnosticados en la primera biopsia. Sin embargo *Dvajani*⁷ encuentra el volumen tumoral similar en la primera y segunda biopsia, que disminuye en las terceras y cuartas sesiones. Nuestro esquema toma 2 muestras por lado del pico (el pico y el lateral inferior), y la zona dorsal es tomada por las tomas laterales al penetrar enteramente en la ZP. En el caso que el asta anterior (definida como aquella ZP lateral, superior a los 17 mm de penetración de la aguja) sea importante y necesite ser biopsiado, la anestesia local permite penetrar la aguja unos milímetros para abarcar toda la ZP.

Nuestro esquema, a diferencia de los otros, divide la próstata en octantes en vez de sextantes, con el objetivo de lograr una menor distancia entre las distintas biopsias. Este diseño ha pretendido lograr un muestreo muy amplio de la ZP, pero en sus lugares de mayor índice de positividad. Esto es, de la zona parasagital o medial y de los laterales. Las 4 tomas de cada una de éstas logra un muestreo confiable. Por eso hemos dividido a la toma medial del sextante en 2. En ocasiones, la biopsia deja una marca, probablemente de aire, visible al ultrasonido, del sector donde fue obtenida la toma. Una ventaja que consideramos importante en nuestro esquema de 4 x 4 es que, cuando hemos podido tomar la distancia entre los distintos sitios de las tomas, siempre han sido menores de 10 mm, tanto en el plano longitudinal (por eso se agrega una toma medial al sextante), como en el plano transversal. Esto asegura que el muestreo de la Zona Periférica sea lo suficientemente amplio. De esta manera, y como especulación teórica, el tumor que pudiera perderse en el diagnóstico tendría un volumen menor de 1ml, con excepción de aquellos ubicados en una zona más anterior a los 17 mm (cuerpo anterior), o en la zona de transición. Este no es un tema menor, sobre todo en aquellos pacientes que ya tienen una biopsia negativa y el APE persistentemente elevado, con alta sospecha clínica de CaP.¹⁹

De haber practicado sólo biopsias mediales se hubiesen perdido el 28% (30/107) de los CaP, mientras que con el esquema x10 y el de *Presti* hubiéramos perdido 12,1% y 11,2%, respectivamente (Tabla X) de los CaP. Por este motivo, el esquema mínimo a realizar es el de *Presti*, ya que es el que menos CaP pierde.

*Mian*²⁷ re-biopsia 89 de los 939 pacientes biopsiados previamente con el esquema de *Presti* de 10 tomas, hallando sólo 15 (17%) CaP. La mitad de éstos estaban ubicados en las zonas alternativas, el 33% en el sextante y el resto en ambas, concluyendo que el esquema de 10 tomas pierde pocos CaP.²⁷

El área debajo de la curva (ROC) muestra que el es-

quema 4 x 4 es el que mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del CaP (Tabla IX), comparándolo con otros esquemas alternativos.

En el análisis de las tablas se desprende que, al comparar el sextante con los esquemas alternativos, en los pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml es donde el aumento del número de biopsias produce el mayor incremento en la positividad para el CaP, no así en el grupo de APE entre 10,1 y 20 ng/ml. Sin embargo, el esquema 4 x 4 es superior en ambos grupos (Figura 7).

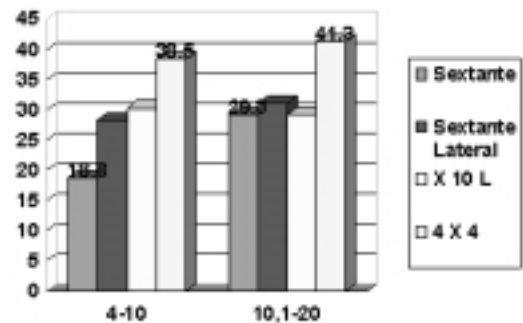


Figura 7. Porcentaje de Positividad para CaP de los distintos esquemas de este trabajo, de acuerdo con el valor del Antígeno Prostático Específico.

La comparación de nuestro esquema con otros descritos en la literatura muestran que, en los pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml., el índice de positividad es mayor con 16 tomas (Tabla XIII), con excepción del descrito por *Chang-Presti*.

Autor	# tacs	% CaP
<i>Aus</i> ³²	> 5	14,2
<i>Eskew</i> ⁹	13	28,1
<i>Chang-Presti</i> ¹⁰	12	36
<i>Levine</i> ¹⁴	12	28,5
<i>Babaian</i> ¹¹	11	30,1
<i>Borgh</i>	16	38,5

% CaP: porcentaje de Cáncer de Próstata.

Tabla XIII. Comparación del esquema propuesto con otros esquemas alternativos al sextante, en pacientes con APE entre 4 y 10.

Un avance significativo ha sido el uso de la anestesia local, permitiendo el incremento del número de tomas, con una confortabilidad mayor al sextante sin anestesia, y sin aumentar la morbilidad.³¹

Sin embargo, distintos autores ponen en duda que el aumento de biopsias disminuya la necesidad de segundas biopsias.^{25,26}

Otro aspecto negativo de los esquemas con aumento del número de tomas, es que inicialmente incrementa el costo por estudio, ya que requiere anestesia local y la mayor cantidad de muestras a analizar eleva el costo de la anatomía patológica.²⁵

Es nuestra opinión, en el futuro se deberá personalizar el esquema de biopsia. Son casos diametralmente opuestos un paciente con TRN, APE de 6 ng/ml, y un VPT de 70 ml, a un paciente con TRP y APE de 20 ng/ml. En ambos casos, los esquemas a utilizar no deberían ser los mismos. Deberá ser tenido en cuenta el Tacto Rectal, el valor de APE tanto el total como el Índice Libre/Total, el VPT, la edad y si ha sido biopsiado previamente. Estos datos condicionarán el número y la ubicación de las tomas a realizar. Nuestro esquema apunta a obtener un muestreo amplio para, en un futuro, poder obtener los distintos subgrupos de pacientes y el mejor esquema para ellos, de acuerdo con los datos referidos anteriormente.

Complicaciones

Las complicaciones son concordantes con la literatura internacional,³¹ en que el aumento del número de tomas puede aumentar levemente las complicaciones menores, pero no las mayores, definiendo las menores a aquellas que tienen curación espontánea, y mayores las que requieren la intervención de un médico.

Hay pocos trabajos especialmente diseñados para evaluar las complicaciones de las biopsias ecodirigidas,³⁰⁻³⁵ y el método evaluatorio varía entre uno y otro.

La hematuria varía desde el 13% reportado por *Aus*,³² con un promedio de 2,6 tomas por paciente, a 60-70% en los estudios con 6-12 tomas.³⁰

La proctorragia varía, considerando un máximo de 30% de leves a un 8% de moderado/severo.

La hemospermia aparece entre el 9% al 89%, en este último caso en los pacientes con 12 tomas.

*Obek*³¹ muestra que el uso del bloqueo anestésico local produce un leve aumento de las complicaciones menores, pero no de las mayores.

Los cuadros infecciosos varían en su evaluación, ya que los reportan como infecciones urinarias, fiebre o sepsis. El antibiótico utilizado suele ser quinolonas o fluoroquinolonas, pero varía en los días de tratamiento.

Los cuadros menores como fiebre o infecciones urinarias suelen variar entre 1,7%³⁵ a 10%,³¹ mientras que la sepsis entre 0,1%⁷ a 4%.³¹

La tolerancia y aceptación del paciente en los primeros trabajos era alta, entre 92%³² y 78%, con 22% de dolor importante.³³

Naughton C muestra primero que no hay diferencia en la morbilidad y tolerancia entre 6 y 12 tacos por paciente,³⁰ y posteriormente que la biopsia no alteró la calidad de vida posterior,³⁴ sin diferencias estadísticas entre 6 y 12 tomas, aunque el grupo con mayores tomas tiene un porcentaje mayor de complicaciones leves.

Nuestras complicaciones, para un esquema en el que se toman 16 biopsias, tienen un índice aceptable. La hematuria (59 vs 13-70%), la hemospermia (46,9 vs 9-89%), la proctorragia (9,1 vs 8-30%) o la fiebre (3 vs 1,7-10%) alcanzan cifras comparables a los datos ya descriptos en la literatura.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos de nuestra propia base de datos, y en concordancia con los datos internacionales, creemos que, en pacientes con TRN,

1. Con APE entre 4 y 10 ng/ml, el sextante lateral es superior al sextante de *Hodge*.
2. Con APE entre 4 y 10 ng/ml, el esquema de 10 tomas laterales es superior al sextante lateral.
3. Con APE superior a 10 ng/ml, el esquema mínimo a realizar es el de *Presti*.
4. La anestesia local brinda un significativo *confort* al paciente, permitiendo biopsiar las zonas necesarias para el diagnóstico, sin aumentar las complicaciones.
5. A menor APE, mayor debe ser el número de biopsias.
6. El índice APE libre/total no es útil para definir el número de tomas a realizar.
7. El esquema 4 x 4 ha mostrado superioridad con respecto a otros esquemas de biopsias, sobre todo en los pacientes más difíciles, con TRN y APE ligeramente elevado, con un buen índice de tolerabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schmidt JD, Mettlin CJ, Natarajan N y col.: Trends in patterns of care for prostatic cancer, 1974-1983: Results of surveys by the American College of Surgeons. *J Urol* 1986; 136: 416-421.
2. Rosen M, Lapin S, Goldstone L y col.: The frequency of extracapsular extension and positive surgical margin in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1990; 143: 315.
3. Murphy GP, Beckley S, Brady ME, y col.: Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 1983; 51: 1264-1272.

4. Lee F, Littrupp PJ, Mc Leary RD y col.: Transrectal Ultrasound in the diagnosis of Prostate Cancer: location, echogenicity, histopathology and staging. *Prostate* 1985; 7: 117-129.
5. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989; 142: 66-70.
6. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK y col.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75.
7. Dvajan B, Ravery V, Zlotta A. y col.: Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679-1683.
8. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS y col.: The influence of prostate size on cancer detection. *Urology* 1995; 46: 831-836.
9. Eskew LA, Bare RL y McCullough DL.: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 199-203.
10. Chang J, Shinohara K, Bhargava V, Presti J.: Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 1998; 160: 2111-2114.
11. Brossner C, Madersbacher S, Bayer G, Pycha A, Klinger C y Maier U.: Comparative Study of two different TRUS-guided sextant techniques in detecting prostate cancer in one biopsy session. *Eur Urol* 2000; 37: 65-71.
12. Stamey TA.: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2-8.
13. Babaian JR, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, Johnson D y Chen M: A comparative analysis of sextante and an extended 11 core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000; 163: 152-159.
14. Levine M, Ittman M, Melamed J y Lepor H: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 471-476.
15. Presti Jr JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K, Moul J.: The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: result of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163: 163-169.
16. Chen M, Troncoso P, Kuang T, y col.: Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology* 1999; 53: 951-960.
17. Kteech DW, Catalona W. y Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1994; 151: 1571-1576.
18. Borboroglu P, Comer S, Riffenburgh R y Amling C.: Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000; 163: 158-163.
19. Rieterbergen J, Boeken A, Hoedemaeker R y col.: Repeat screening for prostate cancer after 1 year followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol* 1998; 160: 2121-2126.
20. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA.: Indications for ultrasound guided transitional zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 1000-1004.
21. Kojima Y, Nonomura N, Nose T y col.: Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 37: 675-680.
22. Noguchi M, Stamey T, McNeal J y Yemoto C.: An analysis of 148 consecutive transitional zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol* 2000; 163: 1751-1755.
23. Peyromaure M, Ravery V, boccon-Gibod.: Biopsies de la zone de transition: impact sur la détection de cancer prostatic et valeur pronostic. *Progrès en Urol*: 2002; 12: 8-12.
24. Mazzal PR, Haiten A, Windischberger C, Dvajan B y col.: Spatial distribution of Prostate Cancers undetected on initial needle biopsies. *Eur Urol* 2001; 39 (6): 662-667.
25. Terris MK: Extended field prostate biopsies: too much of a good thing? *Urology* 2000; 55: 457-460.
26. Babaian RJ.: Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. *Urology* 2000; 55: 453-456.
27. Mian B, Naya Y, Troncoso P, Vakar F y col.: Predictors of Cancer in repeat extended multi-site Prostate biopsy in men with previous negative extended multi-site biopsy. AUA Meeting 2002, abst 401.
28. Sur R, Borboroglu P, Roberts J, Amling C.: A randomized prospective comparison of extensive transrectal prostate biopsy to standard sextant biopsy for the diagnosis of prostate cancer. AUA Meeting 2002, abst 1317.
29. Roehl K, Antenor J, Catalona W.: Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 16, 2435-2439.
30. Naughton C, Ornstein D, Smith D y Catalona W.: Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. *J Urol* 2000; 163, 168-171.
31. Obek C, Onak B, Ozkan B, y col.: Is periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy associated with increased infectious or hemorrhagic complications? A prospective randomized trial. *J Urol* 2002; 168, 558-561.
32. Aus G, Hermansson C, Hugosson J, Pedersen K.: Transrectal ultrasound examination of the prostate: complication and acceptance by patients. *Br J Urol* 1993; 71, 547-459.
33. Collins G, Lloydd S, Herir M y McKelvie G.: Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies- True morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993; 71, 460-463.
34. Naughton C, Miller D y Yan Y.: Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on Quality of Life: a prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores. *J Urol* 2001; 163, 100-103.
35. Rodríguez L, Terris M.: Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 163, 2115-2120.
36. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB y col.: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer- part I: Evidence of the effect of screening in recent prostate cancer incidence, mortality and survival rates. *J Natl Cancer Inst*, 91: 1017, 1999.