

Utilidad de la saturación focal en biopsia prostática bajo guía ecográfica en comparación con la saturación global

Utility of Focal Saturation in Ultrasound Guided Prostatic Biopsy in comparison with Global Saturation

Sandra M. Insignares Iriarte, Gabriel Ducrey, Andrés A. Kohan, Mariana C. Isola, Pablo F. Martínez

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Objetivo: Determinar si la saturación focal de biopsias prostáticas bajo ecografía dirigida al lado enfermo de la glándula presenta el mismo beneficio diagnóstico que la saturación global.

Material y método: Se realiza un estudio transversal, retrospectivo, sobre pacientes que fueron sometidos a biopsias prostáticas realizadas a saturación (>20 tomas) en el Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el lapso comprendido entre agosto de 2012 y agosto de 2014.

Resultados: De los 22 casos con biopsia positiva 13 de ellos (21,98%) presentaron una sospecha clínica y/o imagenológica de enfermedad. Al evaluar la saturación focal teórica en este grupo de pacientes se observó para el diagnóstico global una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de 92,31%, 100%, 100% y 83,3%, respectivamente. Para el diagnóstico individual por lóbulos se registró una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 82,35%, 63,16%, 66,67% y 80%, respectivamente. Al considerar el grupo de pacientes con saturación negativa (n=37), se observó que 32 de ellos (54,2%) no presentaron sospecha y otros 5 casos (8,47%) presentaron sospecha clínica y/o imagenológica de malignidad. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la sospecha clínica fue de 59,09%, 86,49%, 72,22% y 78,05%, respectivamente.

Conclusiones: Si bien la biopsia a saturación focal en el lado enfermo de la glándula presentando previa sospecha clínica y/o imagenológica puede ser útil, aún no se puede afirmar que posea el mismo rédito diagnóstico al compararla con la saturación global.

PALABRAS CLAVE: Próstata, biopsia ecodirigida, saturación global, saturación focalizada, tacto rectal.

Objective: To determine whether focal saturation prostate biopsy under ultrasound directed to the diseased side of the gland has the same overall saturation diagnostic benefit.

Materials and methods: A cross-sectional, retrospective study of patients who underwent prostate biopsies performed at saturation (>20 shots) at Department of Urology of Hospital Italiano at Buenos Aires, in the period between August 2012 and August 2014 was performed.

Results: Of the 22 cases with positive biopsy 13 (21.98%) had clinical and/or imagenological suspected disease. In evaluating the theoretical targeted biopsy in this patient group was observed for the overall diagnosis sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of 92.31%, 100%, 100% and 83.3%, respectively, and individual diagnosis of lobes sensitivity, specificity, PPV and NPV of 82.35%, 63.16%, 66.67% and 80%, respectively. Considering the group of patients with negative biopsies (n=37), 32 cases (54.2%) had no suspicion and 5 cases (8.47%) had clinical and/or imagenological suspected malignancy. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of clinical suspicion was 59.09%, 86.49%, 72.22% and 78.05%, respectively.

Conclusions: Although saturation biopsy targeted to the diseased side of the gland having previous clinical and/or imagenological suspect may be useful, still cannot claim to have the same diagnostic yield compared with the overall saturation.

KEY WORDS: Ultrasound guided prostate biopsy, overall saturation, focused saturation, digital rectal exam.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer entre hombres en los Estados Unidos. En 2010, el cáncer de próstata representó el 28% de los nuevos diagnósticos de cáncer y el 11% de las muertes relacionadas con cáncer en dicha población¹. Previo al uso generalizado de las mediciones séricas del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) para la detección del cáncer, el cáncer de próstata a menudo se diagnosticaba en una etapa avanzada incurable¹. El uso generalizado del PSA ciertamente ha aumentado la detección del cáncer de próstata y ha posibilitado la detección de la enfermedad en estadios tempranos².

Ahora, se estima que el 92% de los nuevos casos están clínicamente localizados al momento del diagnóstico, y la tasa de supervivencia relativa a 5 años se aproxima al 100%¹. Estos resultados no habrían sido obtenidos sin los refinamientos contemporáneos de la técnica de la biopsia de próstata (BxP), procedimiento que ha aumentado de manera significativa, alcanzando un máximo de un millón de procedimientos anuales efectuados sólo en los Estados Unidos². La BxP ha evolucionado a partir del método de la biopsia sextante estándar, descrito por Hodge y colaboradores en 1989. En la década de 1990, dicha técnica fue modificada para mejorar el rendimiento diagnóstico a técnicas de BxP más precisas, con el objetivo final de aumentar la tasa de detección^{1,2}.

En la actualidad se recomienda efectuar como etapa inicial una biopsia transrectal, guiada por ecografía y randomizada, tomando 12 muestras de la glándula en el contexto de un paciente con tacto rectal (TR) sospechoso y/o PSA elevado (≥ 4 ng/ml a < 10 ng/ml). Ante una primera biopsia negativa, con un mínimo de 12 tomas, y si el PSA continúa elevado o el TR es sospechoso, se indicará una segunda biopsia. Esta segunda biopsia será a saturación (24 a 28 tomas), ya que en los pacientes con PSA persistentemente elevado y primera biopsia negativa (12 muestras), la repetición de biopsias randomizadas ha puesto de manifiesto una reducción progresiva de la tasa de detección, que se modifica del 23% en la primera rebiopsia al 0% en la quinta.

El aumento del número de tomas randomizadas ha demostrado que logra reducir la tasa de falsos negativos. No obstante, si bien mejora la tasa de detección, también aumenta la morbilidad y la tasa de complicaciones, que

son generalmente las derivadas del sangrado uretral o rectal, las infecciones o la retención aguda de orina^{3,4}.

La biopsia de próstata por saturación constituye una modalidad más para el diagnóstico del cáncer de próstata, que debe ser indicada en un determinado tipo de pacientes y no como rutina, con el objetivo de evitar la posibilidad de diagnosticar tumores denominados "clínicamente no significativas" que no provocarán inconvenientes durante todo el curso de la vida del paciente⁴.

Hasta la fecha no se ha investigado si la sospecha pretest de la localización se condice con la ubicación final de la lesión, situación que podría reducir el número de biopsias realizado en la saturación y, de esta forma, disminuir la morbilidad del método. El objetivo de este estudio es evaluar el rédito diagnóstico de la saturación focalizada en biopsias prostáticas en el lado sintomático de la glándula, ya sea por tacto rectal con sospecha de enfermedad y/o por otro estudio diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal de período, retrospectivo, sobre pacientes que fueron sometidos a biopsias prostáticas realizadas a saturación (> 20 tomas) en el Servicio de Urología del Hospital Italiano, en el lapso comprendido entre agosto de 2012 y agosto de 2014.

Población

La población estudiada incluyó a pacientes masculinos que fueron derivados a nuestro servicio para la realización de biopsia saturada.

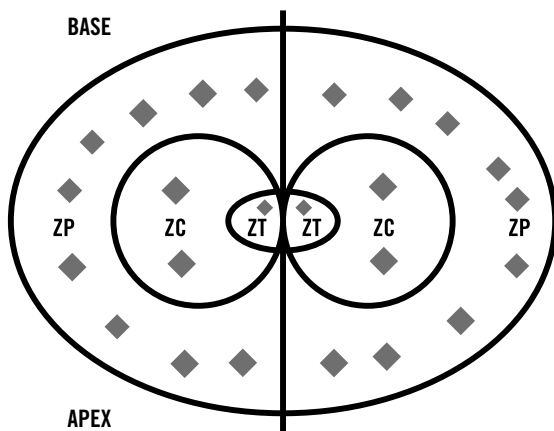
Se registraron las indicaciones de biopsia considerando como indicación adecuada a aquellos que presentaran al menos un resultado negativo en biopsia prostática previa convencional y PSA elevado (> 4 ng/ml) o significativa sospecha clínica y/o imagenológica de enfermedad (tacto rectal, resonancia magnética por imágenes [RMI], tomografía por emisión de positrones [positron emission tomography, PET]).

Técnica de biopsia

Para evitar la presencia de contenido propio intestinal se administra un enema rectal antes de la biopsia, previa profilaxis con antibióticos (análogos de las quinolonas+metronidazol) 24 horas antes

del procedimiento y hasta 48 horas tras la biopsia (quinolonas cada 12 horas), asociado a un refuerzo antibiótico intravenoso durante la inducción anestésica. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades/ Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas⁴.

Se realizó la biopsia ecodirigida, utilizando equipo de ultrasonido Toshiba Xario™, con transductor endocavitario, previa colocación del paciente en decúbito lateral izquierdo y con las piernas flexionadas posteriormente. Por vía transrectal se introduce el transductor, se visualiza la próstata, se mide y, a continuación, con pistola de biopsia utilizando aguja de corte 18 G se obtienen un mínimo de 20 muestras en cada paciente incluyendo a la zona transicional (2 muestras, una de cada lado), 2 muestras de ápex (derecho e izquierdo) y las restantes se distribuyen para zona central y periférica dependiendo del volumen prostático y de la presencia de imágenes con sospecha de enfermedad (ver Figura 1).



Ref.: ZC, zona central; ZP, zona periférica; ZT, zona transicional.

Figura 1. Imagen del número y localización de las muestras obtenidas.

Seguimiento

Para el seguimiento y la evaluación del resultado de la biopsia se utilizó la historia clínica electrónica (HCE). Se examinaron, además, el valor de PSA previo a la biopsia y los resultados de biopsias previas, y se constató si existía sospecha de lateralidad previo a la biopsia en base a resultados de exámenes previos y a la evolución generada por el urólogo describiendo el tacto rectal.

Análisis estadístico

Para la valoración de la saturación focal se evaluó únicamente al grupo de pacientes con biopsia positiva, ya que se consideró a los negativos como verdaderos sanos en los que la saturación global o focal no hubiese modificado el diagnóstico. Para determinar si la saturación focal era positiva se consideró únicamente el muestreo saturado del lado sospechado, obteniéndose un total de 18 biopsias teóricas como máximo (6 del lado sin sospecha y 12 del lado con sospecha) sobre el total de 20-24 muestras que se obtuvieron de todos los pacientes. Para el lado contralateral al sospechado se consideró siempre el peor escenario posible en donde el resultado hubiese sido negativo si no se aumentaba el número de biopsias. También se evaluó la *performance* diagnóstica de la sospecha clínica por separado incluyendo al total de pacientes biopsiados.

Las variables continuas fueron presentadas como media y desvío estándar (DE) y las variables categóricas como medidas de frecuencia. Para el análisis estadístico de las mismas se utilizó χ^2 (chi al cuadrado) y Fisher para las variables categóricas según correspondía, y Mann-Whitney, Wilcoxon o T-test para las variables continuas de acuerdo con su distribución. Se consideró una p menor a 0,05 como significativa. Por último, se evaluó la *performance* diagnóstica de la biopsia saturada focal tomando como estándar de oro el resultado de la biopsia. La *performance* se evaluó tanto globalmente (cáncer prostático sí/no) como individualmente por lóbulo (lóbulo con cáncer sí/no), considerando que podrían existir casos de cáncer bilaterales y sospecha unilateral. Los análisis estadísticos se realizaron con el software STATA 12.0.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se efectuaron 1.070 biopsias prostáticas en nuestro servicio, de las cuales sólo en 59 se realizaron biopsias saturadas (>20 tomas), en donde el 37,2% fueron saturada positiva (n=22) y el 62,7% saturada negativa (n=37). Los datos epidemiológicos de la población se pueden observar en la Tabla 1 (Ver Tabla 1).

De los 22 casos con saturación positiva 13 (21,98%) presentaron una sospecha clínica y/o imagenológica de enfermedad. Al evaluar la saturación focal teórica en este grupo de pacientes se observó para el diagnóstico

global una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 92,31%, 100%, 100% y 83,3%, respectivamente, y para el diagnóstico individual por lóbulos una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 82,35%, 63,16%, 66,67% y 80%, respectivamente.

Variables	Saturada negativa n=37 (62,7%)	Saturada positiva n=22 (37,2%)
Edad (promedio en años±DS)	64,6±5,84	66,9±7,92
Nivel de PSA (ng/ml) media+DS	11±7,10	79,9±2,32
PSA <4 ng/ml (%)	1 (3,12%)	0
PSA 4,0-9,9 ng/ml (%)	18 (56,25%)	10 (47,6%)
PSA >10 ng/ml (%)	13 (40,6%)	11 (52,3%)
Tacto rectal anormal	2 (5,4%)	9 (40,9%)
Sospecha por RMI	2 (5,4%)	3 (13,6%)
Sospecha por PET	1 (2,7%)	2 (9,09%)
Síntomas		
Prostatitis crónica	34 (91,8%)	13 (59%)
Indicación correcta		
Sí	27 (72,97%)	21 (95,4%)
No	8 (21,6%)	0
Sin datos	2 (5,4%)	1 (4,54%)
Complicaciones	0	0

Tabla 1. Análisis descriptivo del estudio.

Al considerar al grupo de pacientes con saturación negativa (n=37), 32 casos (54,2%) no presentaron sospecha y otros 5 casos (8,47%) presentaron sospecha clínica y/o imagenológica de malignidad. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la sospecha clínica fue de 59,09%, 86,49%, 72,22% y 78,05%, respectivamente.

En nuestro estudio se halló a 2 pacientes (5,4%) con sospecha clínica de enfermedad (tacto rectal anormal) y cuyo resultado de biopsia a saturación fue negativo; los otros 2 pacientes presentaron sospecha de enfermedad por RMI, y un paciente (2,7%) con resultado de estudio PET positivo y tacto rectal normal y/o no especificado. En el grupo de pacientes con saturación positiva 9 de ellos (40,9%) presentaron tacto rectal patológico, hallazgos patológicos en la RMI en 3 pacientes (13,6%), y 2 pacientes (9,09%) con estudio PET positivo para enfermedad.

De los 22 pacientes con saturación positiva, en 20 de ellos (90,9%) se diagnosticó adenocarcinoma de próstata, 2 (9,09%) de los cuales presentaron un puntaje Gleason de 6 o menor y 18 pacientes (70,38%) presentaron un puntaje Gleason >7. En los restantes 2 pacientes la biopsia arrojó como diagnóstico hiperplasia microacinar atípica y foco de neoplasia intraepitelial prostática (*prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN). Por otro lado, del 97,29% de los pacientes con saturación negativa se observó que uno de ellos (4,54%) tuvo como resultado citoqueratina alta positiva para células basales por inmunohistoquímica, asumiéndose como negativo a pesar de presentar sospecha imagenológica y antecedente de adenocarcinoma de próstata tratado.

La anatomía patológica de las biopsias previas arrojó que de los pacientes con saturación positiva 4 de ellos (18,1%) presentaban diagnóstico previo de adenocarcinoma de próstata repitiendo la punción por sospecha de recidiva, 1 paciente (4,5%) PIN de alto grado y en el grupo de pacientes con saturación negativa 4 pacientes (10,8%) tuvieron adenocarcinoma de próstata tratado y un paciente (2,7%) hiperplasia microacinar atípica, quienes presentaron aumento del PSA motivando la realización de la biopsia a saturación.

En relación a si la indicación de la biopsia a saturación fue correcta, se observó que el 95,4% de los pacientes en quienes la biopsia arrojó resultado positivo sí tenían indicación correcta y hubo un caso en el que no se obtuvo información de la HCE.

En el grupo cuyo resultado fue negativo, un 72,97% tenía indicación correcta, en 8 casos (21,6%) la indicación no fue apropiada y en 2 casos (5,4%) no se obtuvieron datos de la HCE.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo pudimos observar que la *performance* de la biopsia dirigida, si se considera enfermedad presente versus ausente, presenta una sensibilidad del 92,31% y una especificidad del 100%, en contraste con la *performance* de la sospecha diagnóstica que en nuestro estudio presentó una sensibilidad del 59,9% y una especificidad del 86,49%. Cabe destacar que los únicos falsos negativos se observaron en donde la sospecha de enfermedad fue por TR, mientras que en los que la sospecha era por imágenes, no se hallaron falsos negativos. Sin embargo, no todos los autores

comunican resultados uniformes con respecto a dirigir la biopsia a las zonas problemáticas donde la presunción de cáncer es elevada⁵.

La guía clínica sobre el cáncer de próstata de 2010⁶ manifiesta que si bien no resulta útil sustituir las biopsias sistemáticas por biopsias dirigidas de las áreas sospechosas, las biopsias adicionales de dichas áreas pueden ser útiles.

Vale la pena destacar que la RM aún no se recomienda en las guías como técnica para la detección del cáncer de próstata. No obstante, ha sido demostrada su utilidad como herramienta para dirigir de forma focalizada la biopsia en pacientes con cifras de PSA elevadas y biopsias previas negativas. La aplicación de la RM como técnica previa a la biopsia en pacientes con riesgo de cáncer de próstata muestra ventajas y un beneficio significativo en el manejo del paciente⁶.

Se recomienda la utilización de PET para la localización del cáncer de próstata en pacientes muy seleccionados que han sido objeto de múltiples biopsias ecodirigidas con resultados negativos, y podría ser de utilidad también en la detección del tumor primario⁷.

La presunción de cáncer de próstata es planteada más a menudo debido a alteraciones encontradas en el tacto rectal o elevación del PSA en suero, lo que motiva la realización de la biopsia prostática ecodirigida.

La biopsia transrectal de próstata a saturación ecodirigida aumenta la detección de cáncer en aquellos pacientes con biopsias previas randomizadas negativas y sospecha de enfermedad⁸; no obstante, no constituye una técnica de primera elección.

Otro aspecto a destacar es que la biopsia por saturación detectó un 90% (18/20) de tumores con puntaje Gleason 7 o mayor, vale decir tumores que no son indolentes y requerirán de un tratamiento activo.

Las complicaciones más frecuentes posteriores a la biopsia transrectal prostática ecodirigida son las hemorrágicas, con mayor prevalencia de hematuria macroscópica que se presenta en el 50% de los pacientes y tiene una persistencia de 3 a 7 días después del procedimiento, y algunas incluso por más tiempo⁹.

La revisión de la bibliografía demuestra que la mayoría de los estudios señalan complicaciones infecciosas y sangrado sólo en la primera biopsia. Varios análisis han demostrado un significativo decremento en las complicaciones infecciosas cuando se emplean antibióticos profilácticos¹⁰.

Cabe destacar que si bien la incidencia de complicaciones en nuestro trabajo fue nula, consideramos que uno de los motivos posibles es la falta de información en la HCE, probablemente relacionado a la consulta del paciente en otra institución.

Dentro de las limitaciones con las que nos encontramos en nuestro estudio se hallan el bajo número de pacientes, los múltiples operadores de las biopsias prostáticas y una base de datos incompleta.

CONCLUSIONES

La biopsia prostática por saturación global se constituye en una de las modalidades para el diagnóstico de cáncer de próstata, que debe ser indicada en un determinado tipo de pacientes. Si bien la biopsia a saturación focal en el lado enfermo de la glándula teniendo previa sospecha clínica y/o imagenológica puede ser útil, no se puede afirmar aún que posea el mismo rédito diagnóstico en comparación con la saturación global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yacoub JH, Verma S, Moulton JS, Eggener S, Aytakin O. Imaging-guided prostate biopsy: conventional and emerging techniques. *Radiographics*. 2012; 32 (3): 819-37.
2. Scattoni V, Maccagnano C, Capitanio U, Gallina A, Briganti A, Montorsi F. Random biopsy: when, how many and where to take the cores? *World J Urol*. 2014; 32 (4): 859-69.
3. Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Federación Argentina de Urología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Sociedad Argentina de Urología. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades/ Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades

para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata. Argentina, 2014.

4. Giménez Bachs JM, Martínez Ruiz J, Carrión López P, Martínez Sanchiz C, Pastor Navarro H, Virseda Rodríguez JA. Biopsia por saturación en el diagnóstico de cáncer de próstata [Saturation biopsy in prostate cancer diagnosis]. *Actas Urol Esp.* 2008; 32 (8): 787-91.

5. Laguna MP, Wondergem N, Wink MH, Wijkstra H, de la Rosette J. Avances en el diagnóstico ecográfico del cáncer de próstata [Advances in the ultrasound diagnosis of prostate cancer]. *Arch Esp Urol.* 2006; 59 (10): 965-76.

6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, y cols.; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol.* 2011; 59 (1): 61-71.

7. Castellanos-Hernández H, Cruz-García VP, Navarro Vargas JC, y cols. Frecuencia de complicaciones de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida [Ultrasound-guided transrectal prostate biopsy complication frequency]. *Rev Mex Urol.* 2011; 71 (2): 81-6.

8. Vilanova JC, Comet J, García-Figueiras F, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata [Usefulness of magnetic resonance imaging in prostate cancer]. *Radiología.* 2010; 52 (6): 513-24.

9. Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, Matschnig S, Kresnik E, Gomez-Segovia I, Lind P. The value of 18-F choline PET/CT in patients with elevate PSA level and negative prostate needlebiopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35 (5): 976-83.

10. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnostic and characterization of prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2007; 52 (5): 1309-22.