

Biopsias prostáticas, ¿Hasta cuándo biopsiar?

Prostate biopsies, When to stop?

Facundo Uriburu Pizarro

Médico Urólogo del Servicio de Urología del Hospital Privado Centro Médico Universitario, Córdoba, Argentina.

INTRODUCCION

En la práctica diaria nos enfrentamos al dilema de la rebiopsia, situación que no se reduce a un simple algoritmo diagnóstico, por el contrario, abre la puerta a un análisis más que artesanal por parte del urólogo. Son numerosas las variables a considerar para determinar el riesgo de que nuestro paciente presente un tumor de próstata aún oculto. Entre ellas, disponemos del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) total, tacto rectal, relación PSA libre/total, PSA más densidad, PSA más velocidad, PCA3, 4Kscore®, etc., y permanentemente surgen nuevas alternativas que intentan darle sustento o, por el contrario, evitar la nueva biopsia. Son numerosos los trabajos que han intentado identificar el valor predictivo positivo de cada una de ellas en la futura biopsia. Lamentablemente, los resultados de los modelos multivariantes son dispares tanto como sus conclusiones, aunque coinciden en que se debe utilizar la mayor cantidad de información disponible para resolver la conjetura "biopsia versus control". Es de utilidad el uso de programas, como el *Prostate Cancer Risk calculator*, a fin de restarle subjetividad a nuestra sospecha, aunque la decisión final se debe tomar frente al paciente. Un ejemplo es el *Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0** el cual, previo completar una serie de datos, nos informa acerca de las probabilidades de detectar cáncer de próstata de alto, mediano y bajo riesgo. Otro programa disponible es del SWOP** (*Prostate Cancer Research Foundation*) aunque menos atractivo en lo personal.¹

Se debe considerar que el diagnóstico del cáncer de próstata en la biopsia prostática (BP) ronda el 20%-50%, dependiendo de varios factores a tener en cuenta², enumerados a continuación:

1. **El valor de PSA total.** Si para indicar la BP el punto de corte de PSA es de 2,5 ng/dl, se obtendrá una mayor tasa de BP negativas que si se utilizan niveles de PSA > 4ng/dl. Ante un PSA elevado será importante confirmar dicho valor y descartar causas secundarias de su elevación (infecciones, instrumentaciones urológicas, sonda vesical).
2. **El esquema de BP utilizado.** Lógicamente, tendrá diferente sensibilidad según el número de punciones realizadas (los esquemas de 6 punciones presentarán menor sensibilidad que BP por saturación >18 punciones). Si son BP guiadas por ecografía transrectal (ETR), presentarán mayor sensibilidad que aquellas dígito-dirigidas.
3. **El número de BP previas negativas.** Sabemos que la sensibilidad diagnóstica disminuye conforme se incrementa el número de biopsias previas negativas.
4. **La anatomía patológica de la biopsia previa.** La presencia de PIN (*Prostatic Intraepithelial Neoplasia* [neoplasia intraepitelial prostática]) de alto grado y ASAP (*Atypical Small acinar Proliferation* [proliferación atípica de los pequeños acinos prostáticos]) se asocian con mayor porcentaje de tumor en la rebiopsia.

5. Volumen prostático. Se describió una relación inversamente proporcional entre el volumen prostático y la presencia de cáncer de próstata en la BP. Si el volumen prostático era > 30 cc, la sensibilidad fue de 23% versus el 44% en aquellos pacientes con volumen prostático <30 cc³. Si bien varios trabajos sostienen la menor tasa de detección de cáncer (TDC) a medida que se incrementa el volumen prostático, ninguno ha demostrado que efectuar más de 20 punciones sea de utilidad en próstatas grandes⁴. Por ello, realizar más punciones en estos casos no sería beneficioso en el esquema inicial⁵.

Antes de avanzar con el tema editorial, es necesario contextualizar la biopsia en general. Roehl y colaboradores observaron que el 77% de los casos de cáncer de próstata se detectan en la primera serie de BP (segunda serie [91%], tercera serie [97%] y cuarta serie [99%]). Si se expresa esta información en TDC, en la primera biopsia fue del 29%, la segunda serie de BP del 17% y en la sexta serie de BP fue del 7%⁶. Un detalle interesante es que el 30% de los pacientes luego de una biopsia negativa no les es realizada la rebiopsia debido a que se normalizan los valores de PSA u optan por evitarla (mala experiencia inicial).

Se sabe que la tasa de falsos negativos (FN) ronda el 30% según las diferentes series⁷. Ante una BP negativa, la nueva biopsia será positiva entre el 18% y el 32% de los pacientes, valores que en algunos trabajos alcanzan hasta el 50%⁸.

Es importante considerar que, en la medida en que siempre utilicemos la misma vía de abordaje, se correrá el riesgo de no poder biopsiar áreas dificultosas, como son el ápex anterior (compuesto en su totalidad por zona periférica [ZP]), los cuernos laterales de la ZP o la zona transicional anterior⁹. Al respecto, Wright y Ellis demostraron que el ápex anterior era el área única más frecuente de localización del cáncer de próstata, donde cerca del 17% de los tumores podrían no haber sido advertidos en la biopsia de la ZP habitual¹⁰. Probablemente influya el hecho de ser una zona difícilmente palpable, compuesta totalmente por ZP, y más dolorosa para el paciente respecto de otras áreas, por lo que puede haber sido evitada previamente.

Respecto de biopsiar la zona de transición (ZT), muchos autores han demostrado que en la primera

serie de biopsias no sería necesario hacerlo, aportando sólo un incremento de la TDC del 2,9%¹¹. No obstante, se demostró, que cerca del 20% de los casos de cáncer de próstata se encuentran exclusivamente en la mitad anterior de la ZT, según series de BP transperineales (BP-TP)³. Por lo tanto, es recomendable incluir punciones de ZT en el esquema de rebiopsia.

Existen factores, como la historia familiar de cáncer de próstata o la ansiedad del paciente respecto del riesgo de padecer un tumor no detectado, que pueden influir en la decisión de efectuar la rebiopsia.

Si bien no se puede establecer un punto en común respecto de “hasta cuándo se debe biopsiar”, porque cada situación es propia en sí misma, sí se puede afinar nuestra sospecha diagnóstica y mejorar al máximo la sensibilidad del esquema de punciones, tal como se detallará a continuación.

Mientras mejor sea nuestra primera serie de biopsias prostáticas, con menor frecuencia tendremos que lidiar con el dilema de la “rebiopsia”.

La BP guiadas por imágenes por resonancia magnética multiparamétrica de próstata (BP-IRM-MP) han demostrado tener la TDC más elevada, alrededor del 54% en centros de referencia, incluso requiriendo menos punciones que otras técnicas. Su aplicación en nuestro medio está creciendo progresivamente, y esperamos con entusiasmo el avance en esta opción diagnóstica¹². Las guías de la EAU (*European Association of Urology*) recomiendan la realización de IRM-MP previo al esquema de rebiopsia (grado B, nivel de evidencia 2B).

Es interesante el uso de la IRM-MP, debido a que, por primera vez, podemos afirmar que observamos dentro de la glándula, y que vemos el tumor, superando enormemente nuestros conocimientos adquiridos a través de la ecografía endorrectal.

¿CUÁNDO REBIOPSIAR A UN PACIENTE?
¿QUÉ ESQUEMA DEBO UTILIZAR?

PSA persistentemente elevado o en ascenso

Es el motivo más frecuente de biopsias a repetición. En caso de valores de PSA > 10 ng/dl, constituye una válida indicación de rebiopsia (si persiste nuestra sospecha clínica). Sin embargo, no es fácil diferenciar cuando

el paciente presenta una próstata con importante HPB (hiperplasia prostática benigna) y/o prostatitis crónica. Cuando los valores de PSA se encuentran entre 4-10 ng/dl, es de utilidad guiarse por la relación libre total del PSA (R-PSA= libre/ total), que aumenta la sensibilidad de la BP. El valor de corte según el cual debiéramos efectuar rebiopsia es del 18% de acuerdo con algunos autores; otros utilizan 15% y el 11%. Sin duda que cuanto menor sea el valor de corte, mayor sensibilidad tendrá la rebiopsia¹³. Morgan y colaboradores demostraron que un valor menor al 10% constituía un fuerte predictor de cáncer de próstata, incluso luego de dos BP previas negativas, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 86%¹⁴.

El PSAD (densidad) podría emplearse como predictor de rebiopsia positiva. Okada y colaboradores demostraron que un punto de corte de PSAD > 0,33 era un predictor independiente de resultado positivo en la futura BP¹⁵.

Si para la rebiopsia se considera el PSAV (velocidad) y sólo se efectúa BP en aquellos pacientes con un incremento del PSA > 0,75 ng/dl en un año, reduciríamos el número de BP, pero perderemos de diagnosticar aproximadamente el 40% de los tumores. En contraste, Borboroglu y colaboradores hallaron que el PSAV era el único factor de riesgo estadísticamente significativo para la detección de cáncer de próstata en la rebiopsia¹⁶. Por ello es que resulta práctico y se recomienda utilizar varios parámetros en su conjunto^{17,18}.

Impacto de los hallazgos patológicos

Si se halla PIN (5-7%) de alto grado en la BP inicial, la probabilidad de una rebiopsia positiva dependerá de si la misma es multifocal o no. Si fuera unifocal, debiéramos interpretarlo de la misma manera que un informe patológico benigno. En caso de ser multifocal, el riesgo de posterior BP positiva es del 40%-50%¹⁹.

En caso de ASAP (5%), que indica el hallazgo de glándulas sospechosas con insuficiente atipia citológica y arquitectural para el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata, la posibilidad de una futura BP positiva es del 34%-60%¹⁹. Un dato interesante es que la mayoría (70%) de los casos de cáncer de próstata diagnosticados luego del hallazgo de ASAP en la BP inicial fueron clínicamente significativos²⁰. En caso de ASAP, debe realizarse la rebiopsia dentro de los

3-6 meses posteriores, obteniendo más punciones del área sospechosa y alrededores.

Tasa de detección de cáncer luego de BP previa negativa

La TDC varía en función de la extensión de la BP inicial, entre el 18% y el 32%²¹. Según las series de Stanford la BP extendida (BP-E) luego de una BP bisextante presenta una TDC del 39% versus el 28%, si se realiza luego de otra BP-E²².

Ante una BP previa negativa, la BP por saturación (BP-S [>18 punciones]) ha demostrado presentar mayor TDC que el esquema bisextante de 12 punciones y que la BP-E²³.

Sivaraman y colaboradores demostraron que en caso de una primera BP guiada por resonancia magnética negativa, el mejor esquema para la rebiopsia sería la BP-TP, obteniendo una TDC del 36%²⁴.

Independientemente del esquema inicial, la TDC según la técnica utilizada es:

BP-S: 28% (22% a 34%).

BP-TP: 37% (31% a 42%).

BP-IRM: 37% (30% a 43%)²⁵.

La BP-IRM demostró una TDC significativamente mayor que la BP-E ($p=0,03$). Sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la TDC de la BP-IRM y la BP-TP ($p=0,87$). Ambas presentaban una sensibilidad similar pero la segunda ofrece un mayor rendimiento por número de punciones que las otras estrategias²⁵. **La recomendación del uso de IRM-MP para guiar las biopsias se extiende a pacientes con biopsia previa negativa y a pacientes bajo tratamiento diferido en vigilancia activa**²⁶. Si sólo se realizaran las punciones dirigidas hacia áreas sospechosas observadas en la IRM-MP de próstata, la TDC sería menor que al efectuar las biopsias target junto a BP convencional de ZP. No obstante, la TDC de ambas técnicas para tumores clínicamente significativos sería similar²⁷.

El muestreo de la zona apical anterior en la BP a repetición identificó 36% de pacientes con cáncer exclusivamente en dicha región, reduciendo la necesidad de biopsias posteriores^{28,29}.

Respecto a la utilización de la IRM de próstata en el esquema de rebiopsia, Ahmed y colaboradores sugieren que esta modalidad incrementa la TDC y disminuye el número de punciones³⁰. Permitiría detectar cáncer de próstata fuera de la ZP y en áreas no biopsiadas en el esquema inicial (mitad anterior de la glándula).

Ejemplo: Paciente de 67 años de edad, antecedente de tres BP previas negativas, PSA: 7ng/dl, Relación libre/total: 11%. Tacto rectal negativo. Se solicita IRM-MP de próstata para decidir si rebiopsiar o controlar. Finalmente, con el informe de la resonancia se realiza una biopsia dirigida que informa adenocarcinoma de próstata acinar infiltrante SG 7(3+4).

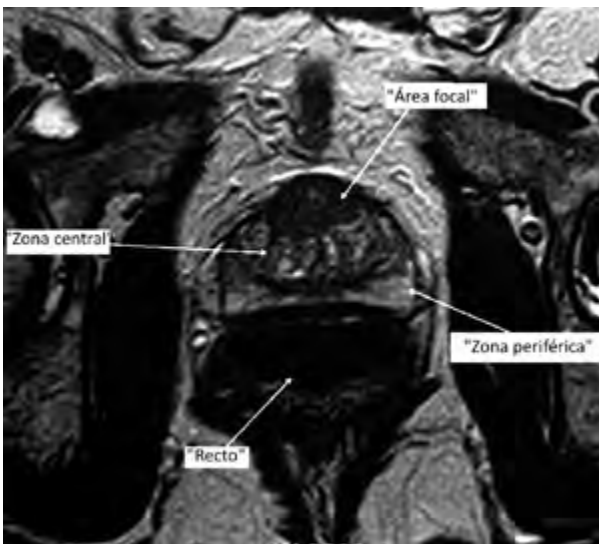


Imagen 1. Imagen axial en secuencia T2, en la que se observa imagen sugestiva de neoplasia (PIRADS V, *Prostate Imaging Reporting and Data System*) en ZT.

No existe consenso respecto de los tiempos, pero un año entre cada BP sería lo usualmente aceptado, excepto ante presencia de ASAP (3-6 meses) o PIN alto grado multifocal.

¿ESQUEMA DE REBIOPSIA IDEAL?

Muchos autores consideran que la BP-S debe ser el esquema de la rebiopsia para obtener una muestra más representativa de la glándula prostática. Además, varias series sugieren que ésta incrementa la TDC luego de una BP negativa²³. Si bien ésta ha mostrado ser mejor que la BP-E en el esquema de rebiopsia, otras técnicas que han

presentado TDC superiores, como son la BP-TP y la BP-IRM. Aparentemente, el porcentaje de complicaciones sería similar con los diferentes esquemas, excepto con la BP-TP que tiene mayores tasa de retención urinaria posterior a la punción⁹.

CONSIDERACIONES FINALES

Es importante repetir siempre la primer BP, si persiste la sospecha. En caso de tener disponibilidad, considerar solicitar IRM-MP de próstata previo a la rebiopsia para guiar posibles punciones *target*.

No existe a la fecha respuesta definitiva al dilema de la rebiopsia. Persiste el riesgo dual de los falsos negativos y el sobrediagnóstico.

El uso de Risk Calculators no ha demostrado ser 100% efectivo, por lo que la decisión final de efectuar o no la rebiopsia continúa estando en nuestras manos y se adaptará a los avances que la ciencia nos provea.

Recordando el aforismo adjudicado a Hipócrates, *Primum non nocere*.

BIBLIOGRAFÍA

*. Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator 2.0 en: <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp>

** . Prostate Cancer Research Foundation en: <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/assess-your-risk-of-prostate-cancer>.

1. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, y cols. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Sep; 68(3):464-70.
2. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175 (5):1605-12.
3. Ito K, Ohi M, Yamamoto T, Miyamoto S, Kurokawa K, Fukabori Y, y cols. The diagnostic accuracy of the age-adjusted and prostate volume-adjusted biopsy method in males with prostate specific antigen levels of 4.1-10.0 ng/mL. *Cancer*. 2002 Nov 15; 95(10):2112-9.
4. Rietbergen JB, Kruger AE, Hoedemaeker RF, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH. Repeat screening for prostate cancer after 1-year followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol*. 1998 Dec; 160(6 Pt 1):2121-5.
5. Jones JS. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int*. 2007 Jun; 99 (6):1340-4.
6. Roehl KA, Antenor JAV, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol*. 2002 Jun;167(6):2435-9.
7. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2007 Nov; 52 (5) :1309-22.
8. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, Inoue T, Narita S, Saito M, y cols. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol*. 2008 Nov 10; 8: 14.
9. Zaytoun OM, Jones JS. Prostate cancer detection after a negative prostate biopsy: lessons learnt in the Cleveland Clinic experience. *Int J Urol* 2011 Aug; 18 (8): 557-68.
10. Wright JL, Ellis WJ. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. *Urol Oncol*. diciembre de 2006;24(6):492-5.
11. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, y cols. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1996 Feb; 155 (2):605-6.
12. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA, Kruecker J, Benjamin CJ, y cols. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol*. de 2011 Oct; 186 (4):1281-5.
13. Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol*. 2005 Feb; 12 Suppl 1: 44-48; discussion 99-100.
14. Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, Murphy GP, Moul JW. Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. *Urology*. 1996 Dec; 48 (6A Suppl): 76-80.
15. Okada K, Okihara K, Kitamura K, Mikami K, Ukimura O, Kawauchi A, y cols. Community-based prostate cancer screening in Japan: predicting factors for positive repeat biopsy. *Int J Urol*. 2010 Jun; 17 (6): 541-7.
16. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*. 2000 Jan; 163 (1): 158-62.
17. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1996 Aug; 156 (2 Pt 1): 428-31.
18. Gann PH, Fought A, Deaton R, Catalona WJ, Vonesh E. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable

longitudinal approach. *J Clin Oncol*. 2010 April 1; 28 (10): 1714-20.

19. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006 Mar; 175 (3 Pt 1): 820-34.

20. Zhou M, Magi-Galluzzi C. Clinicopathological features of prostate cancers detected after an initial diagnosis of «atypical glands suspicious for cancer». *Pathology*. 2010 Jun; 42 (4): 334-8.

21. Lane BR, Zippe CD, Abouassaly R, Schoenfeld L, Magi-Galluzzi C, Jones JS. Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy. *J Urol*. 2008 May; 179 (5): 1746-1750; discussion 1750.

22. Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol*. 2004 Jan-Feb; 22 (1): 7-10.

23. Scattoni V, Maccagnano C, Zanni G, Angiolilli D, Raber M, Roscigno M, y cols. Is extended and saturation biopsy necessary? *Int J Urol*. 2010 May; 17 (5): 432-47.

24. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Ahmed HU, Barret E, Cathala N, Mombet A, y cols. Clinical utility of transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate after negative magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsy. *Urol Oncol*. 2015 Jul; 33 (7): 329.e7-11.

25. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ. Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57480.

26. Margel D, Yap SA, Lawrentschuk N, Klotz L, Haider M, Hersey K, y cols. Impact of multiparametric endorectal coil prostate magnetic resonance imaging on disease reclassification among active surveillance candidates: a prospective cohort study. *J Urol*. 2012 Apr; 187 (4): 1247-52.

27. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber G-P, Leroy X, Jones JS, y cols. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for

significant prostate cancer detection. *BJU Int*. 2011 Oct; 108 (8 Pt 2): E171-8.

28. Orikasa K, Ito A, Ishidoya S, Saito S, Endo M, Arai Y. Anterior apical biopsy: is it useful for prostate cancer detection? *Int J Urol*. 2008 Oct; 15 (10): 900-4; discussion 904.

29. Moussa AS, Meshref A, Schoenfeld L, Masoud A, Abdel-Rahman S, Li J, y cols. Importance of additional «extreme» anterior apical needle biopsies in the initial detection of prostate cancer. *Urology*. 2010 May; 75 (5): 1034-9.

30. Ahmed HU, Kirkham A, Arya M, Illing R, Freeman A, Allen C, et al. Is it time to consider a role for MRI before prostate biopsy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Apr; 6 (4): 197-206.