

Biopsias sistematizadas en el diagnóstico de cáncer de próstata. Informe de 113 casos

M.C. Manuel Villaseñor-López,** Tte. Cor. M.C. Miguel Rodríguez-Esqueda,*
Mayor M.C. Abel Antonio Ricardez-Espinoza*

Hospital Central Militar y Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México

RESUMEN. *Antecedentes.* A partir de Hodge, muchos autores han intentado mejorar la tasa diagnóstica de cáncer de próstata mediante la toma de biopsias guiadas por ultrasonido transrectal de próstata (USGTRP). *Objetivo.* Determinar si la toma de biopsia puede ser optimizada para mejorar el diagnóstico de cáncer de próstata. *Método.* Un total de 113 pacientes fueron sometidos a USGTRP con toma de biopsias. El grupo 1 de 49 pacientes fue sometido a toma de biopsias en sextantes y el grupo 2 de 64 pacientes fue sometido a toma de biopsias sistematizadas modificando la próstata en 3 sitios (derecho, centro e izquierdo) con toma de 4 a 6 cilindros por sitio y 3 biopsias adicionales al encontrar una lesión hipoecoica por USGTRP. *Resultados.* Se realizó diagnóstico de cáncer de próstata en 23 pacientes del grupo 1 (tasa de detección del 35%) y en 16 pacientes del grupo 2 (tasa de detección del 32%) ($P > 0.05$). *Conclusiones.* No se demostró un aumento en la sensibilidad y especificidad diagnóstica de cáncer de próstata al utilizar nuestro protocolo de biopsias sistematizadas ni al realizar la toma de 3 biopsias adicionales sobre las áreas hipoecoicas encontradas por USGTRP.

Palabras clave: biopsias prostáticas, cáncer, próstata.

SUMMARY. *Background.* Since Hodge, a lot of authors have been increase the prostate cancer diagnostic rate by biopsy guide of transrectal ultrasound (BGTU). A total of 113 patients were submitted to BGTU. *Objective.* To determine if biopsies guide can be optimized to improve prostate cancer diagnostic. *Method.* The group 1 (49 patients) was submitted to six traditional biopsies and the group 2 (64 patients) was submitted to systematic biopsies protocol to modifying the prostate gland in 3 different places (right, center and left). We realized 4 to 6 cylinder by place and moreover we realized 3 additional biopsies when we found an hipoecoic lesion by transrectal ultrasound. *Results.* We realized cancer diagnostic in 23 patients of the group 1 (32% detection rate) and 16 patients of the group 2 (37% detection rate) ($p > 0.05$). *Conclusions.* We didn't prove a sensibility or specificity increase in prostate cancer diagnostic rate with our systematic biopsies protocol, neither if we used 3 additional biopsies guide to hipoecoic lesions found by transrectal ultrasound.

Key words: Prostatic biopsies, cancer, prostate.

Introducción

El uso del ultrasonido transrectal de la próstata (USGTRP) ha tenido mucha difusión entre los urólogos y los radiólogos siendo en la actualidad un método estándar de valoración en nuestro país para el diagnóstico oportuno del cáncer de próstata.

Antiguamente las expectativas de detectar tumores de próstata o extensiones de tumor solamente por imágenes ultrasonográficas eran infructuosas y algunas veces decepcionantes. Algunos autores sospechaban lesiones hipoecoicas e incluso podían detectarlas por USG, pero en la realidad la imagen por sí sola no era satisfactoria. El USGTRP es de gran valor para dirigir biopsias de áreas sospechosas de la próstata (áreas de induración al tacto rectal digital o regiones hipoecoicas encontradas por USGTRP) y también para obtener

* Médicos adscritos del Servicio de Urología del Hospital Central Militar.

** Médico residente del 3er. año. Servicio de Urología del Hospital Central Militar. Domicilio: Presa Salinillas No. 305, Unidad habitacional Loma Hermosa, Colonia Irrigación. Edificio 70, interior C-105.

Correspondencia:
Hospital Central Militar.
Ejército Nacional esq. Periférico Nte S.N.
Colonia Lomas de Sotelo.
Delegación Miguel Hidalgo.
México, D.F.

Recibido: marzo 20, 2001.

Aceptado: Junio 25, 2001.

biopsias aleatorias cuando así se justifica. En un principio se consideraba que el cáncer de próstata producía lesiones hipercoicas, después se argumentó que las lesiones eran hipoeoicas y hoy se sabe que la ecogenicidad va en relación con la cantidad de tejido glandular prostático y que incluso las lesiones tumorales pueden ser isoecoicas. El cáncer de próstata usualmente es hipoeoico porque este tejido es substituido por los elementos tumorales.¹

Watherhouse y Resnick encontraron que los tumores pequeños tienden a ser hipoeoicos mientras que los tumores más grandes raramente son hipoeoicos únicamente.²

La práctica común consiste en obtener biopsias en sextantes dirigidas por USGTRP. Las biopsias en sextantes bilaterales incluyen tomas desde la base, región media y ápex hacia ambos lados de la línea media.³ Cada biopsia es sometida a examen histopatológico. La presencia de tumor, su grado y porcentaje en las biopsias son puntos importantes de información para su manejo posterior.

Las complicaciones esperadas en una sesión de toma de biopsias incluyen dolor, rectorragia, hematuria y en algunos casos urosepsis que pueden llevar al fallecimiento. Se ha demostrado que el porcentaje de sensibilidad y especificidad de las biopsias en sextantes puede ser mejorado realizando modificaciones a la técnica original descrita por Hodge.³ Muchos estudios concluyen ser superiores, más eficaces y más seguros corrigiendo el número de biopsias dependiendo de la edad del paciente, del volumen glandular, el volumen tumoral o bien aumentando o dando prioridad a zonas que reportan mayor incidencia de cáncer.

Considero que no son suficientes la toma de seis biopsias guiadas por USGTRP para realizar la detección de tumores clínicamente significativos, ¿Son realmente necesarias la vigilancia del antígeno prostático específico (APE) y una segunda o tercera toma de biopsias para demostrar un cáncer? ¿Al incrementar el número de biopsias aumenta la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cáncer de próstata? Nos enfocamos en este estudio a preguntarnos si la estrategia de toma de biopsias puede ser optimizada para mejorar el diagnóstico y graduar con mayor precisión el cáncer prostático.

Material y métodos

Estudio comparativo, prospectivo y aleatorio llevado a cabo desde el 1º. de marzo al 31 de noviembre de 1999 en el servicio de Urología del Hospital Central Militar. Se incluyeron pacientes con sospecha diagnóstica de cáncer de próstata por uno a más de los siguientes criterios de inclusión: A) APE igual o mayor de 4 ng/mL, B) Examen digital rectal (EDR) sugestivo de cáncer, C) Lesión hipoeoica o sugestiva de cáncer en el USGTRP). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: A) Pacientes con diagnóstico previo de cáncer prostático, B) Alteraciones hematológicas, C) Enfermedad anorrectal importante. Ultrasonido Acoustic Image 5200 de la casa Dornier y ultrasonido intracavitario con transductor de 6.5 MHz en corte axial y 7.5 MHz en corte sagital. Pistola y aguja para toma de biopsias Bard Magnum.

Se realizó la impregnación antibiótica con trimetopim con sulfametoxazol 400/80 mg c/12 h 3 días antes y 3 días después del estudio. Se realizó EDR y USGTRP convencional. El primer grupo de pacientes fue sometido a toma de biopsias sistematizadas modificando la glándula prostática en tres sitios (derecho, centro e izquierdo) tomando de cuatro a seis cilindros por sitio dependiendo del volumen glandular y comenzando desde la base hacia el ápex tomando tres biopsias adicionales en cada caso hacia las zonas hipoeoicas sugestivas de neoplasia. Un segundo grupo o control fue sometido a toma de biopsias en sextantes en dos sitios de la glándula (derecho e izquierdo), de tres cilindros por cada sitio guiados por USGTRP. Cada una de las biopsias fue enviada por separado y procesada mediante tinción de hematoxilina-eosina con cortes de inclusión en parafina. Se realizó el estudio histopatológico por el mismo médico patólogo (DDV).

Se realizó el análisis estadístico de acuerdo con la t de Student, χ^2 , valor Z, análisis de varianza unifactorial de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney por rangos.

Resultados

Se incluyeron un total de 113 pacientes que fueron manejados mediante toma de biopsias guiadas por USGTRP. Nuestro grupo de estudio fue dividido en dos subgrupos, el grupo 1 formado por 64 pacientes (57%) los cuales fueron sometidos a la toma de biopsias transrectales con nuestro esquema de sistematizadas con un rango de edad que oscilaba entre 54 y 81 años (Prom: 67.3). El grupo 2 formado por 47 pacientes (43%) con un rango de edad entre 56 y 80 años (Prom: 69.2) los cuales fueron sometidos a toma de biopsias en sextantes. El promedio de APE del grupo uno fue de 13.38 ng/mL y en el grupo 2 fue de 12.50 ng/mL. El tacto rectal digital en el grupo uno encontró 18 pacientes (35%) sugestivos de cáncer prostático y en el grupo dos encontramos 18 pacientes (37%) en total 36 pacientes (23% en ambos grupos). Los pacientes sometidos a toma de biopsias sistematizadas guiadas por USGTRP fueron divididos en varios subgrupos dependiendo esto del volumen prostático total, así fueron tomados cuatro, cinco o seis biopsias por cada línea con tres biopsias más en caso de encontrar zonas hipoeoicas por USGTRP. Los esquemas quedaron de la siguiente manera:

Grupo 1:

• 4+4+4	24	pacientes (38%).
• 4+4+4+3	4	pacientes (7%).
• 5+5+5	7	pacientes (11%).
• 5+5+5+3	2	pacientes (3%).
• 6+6+6	19	pacientes (29%).
• 6+6+6+3	8	pacientes (12%).

Grupo 2:

• 3+3	20	pacientes (41%).
• 3+3+3	29	pacientes (26%).

El promedio de biopsias realizadas por paciente en el grupo 1 fue de 15.61 (n: 64). El grupo 2 presentó un promedio de biopsias de 7.78 (n: 49). De un total de 70 pacientes con hallazgos normales por USGTRP (sin lesiones hipoecoicas) se encontró que en el esquema de biopsias 3+3 se detectaron un total de 20 pacientes, de los cuales cinco pacientes presentaron diagnóstico de cáncer (33%), del esquema de biopsias 4+4+4 se detectaron un total de 14 pacientes de los cuales 10 (71%) presentaron diagnóstico de cáncer, del esquema 5+5+5 se encontraron un total de seis pacientes de los cuales uno (16%) presentó diagnóstico de cáncer, del esquema 6+6+6 se detectaron un total de 12 pacientes de los cuales siete (58%) presentaron diagnóstico de cáncer. De un total de 43 pacientes con lesiones hipoecoicas encontradas por USGTRP se encontró que en el esquema de 3+3+3 se detectaron un total de 29 pacientes de los cuales 11 pacientes (61%) presentaron diagnóstico de cáncer, del esquema 4+4+4+3 se encontraron un total de cuatro pacientes de los cuales dos presentaron diagnóstico de cáncer (50%), del esquema 5+5+5+3 se presentaron dos pacientes de los cuales un paciente (50%) presentó diagnóstico de cáncer, del esquema de biopsias 6+6+6+3 se encontraron un total de seis pacientes de los cuales dos (33%) presentaron diagnóstico de cáncer. El grupo 1 (n: 64) reportó diagnóstico de cáncer en 34% de los pacientes con hallazgos por USGTRP y 66% fueron negativos. Se encontró diagnóstico de cáncer en 64% de los pacientes que presentaron zonas hipoecoicas por USGTRP y 75% fueron negativos. En el caso de encontrar zonas hipoecoicas por USGTRP se halló diagnóstico de cáncer en 38% de los pacientes y 62% fueron negativos (*Figura 1*).

Las complicaciones encontradas en nuestro estudio consistieron en hemorragia transrectal posterior a la toma de biopsias en tres pacientes (4.6%) del grupo uno que fueron controlados mediante compresión manual durante 5 minutos. Se presentó bacteremia en tres pacientes (6.1%) del grupo dos que fueron manejados mediante ciprofloxacino 200 mg intravenoso cada 12 h durante 48 h y posteriormente 500 mg vía oral cada 12 h durante siete días.

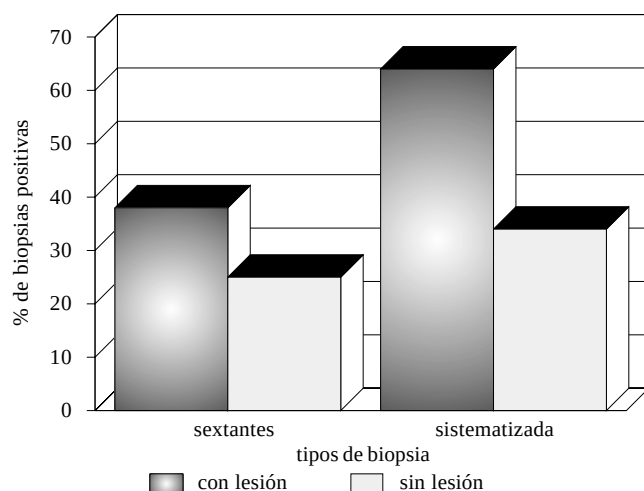


Figura 1. Pacientes con cáncer.

Discusión

Una vez con el resultado del estudio histopatológico se realizó el cruce de la información identificando los pacientes que con toma de biopsias sextantes y sistematizadas fueron positivas para cáncer de próstata y que contaron con el antecedente de lesión identificada por TRD, APE, y/o USGTRP (especificidad), así como aquellos en los cuales el resultado histopatológico fue negativo a cáncer y su antecedente con TRD, APE y/o USGTRP haya indicado positividad (sensibilidad). Se realizó el análisis estadístico de acuerdo con la t de Student, χ^2 y valor Z para comparación de promedios.

La distribución por edad se encontró muy semejante en ambos grupos, no presentó una diferencia clínicamente significativa ($\chi^2 = 9.35$) ($P > 0.05$). La distribución del nivel del APE fue bastante homogénea en ambos grupos y no representó significancia estadística ($\chi^2 = 4.27$) ($P > 0.05$) encontrando un predominio de pacientes con nivel de APE entre 4 y 9 ng/mL. El TRD fue homogéneo en ambos grupos motivo por el que tampoco demostró significancia clínica ($\chi^2 = 6.35$) ($P > 0.05$), incluso la distribución de nodulaciones o induraciones por lóbulos fue muy simétrica. La distribución en lo que respecta a las lesiones hipoecoicas encontradas por USGTRP en ambos grupos no demostró diferencia estadística significativa ($\chi^2 = 8.33$; $P > 0.05$). El gran porcentaje de lesiones fue unilateral con una distribución homogénea entre ambos lóbulos prostáticos. El promedio de biopsias realizadas por paciente fue analizado mediante análisis del valor Z para comparación de promedios y se encontró una diferencia estadísticamente significativa (Z: 15.60) ($P < 0.05$). El diagnóstico de cáncer entre ambos grupos tampoco demostró una significancia estadística ($P > 0.05$).

Mediante el análisis de varianza unifactorial de Kruskal-Wallis fueron analizados el grupo sin lesión por USGTRP y el grupo con lesión hipoecoica, encontrándose una P: 0.847 que no demuestra significancia estadística. Este tipo de pruebas son no paramétricas ya que la variable utilizada es cualitativa. Así mismo utilizamos la U de Mann Whitney para realizar el análisis comparativo entre el grupo sin lesión hipoecoica y el grupo con lesión hipoecoica y así comparamos la significancia estadística entre hacer o no tres biopsias más en el caso de que encontráramos una lesión hipoecoica. Comparamos el esquema 3+3 con el 3+3+3, el 4+4+4 con el 4+4+4+3, el 5+5+5 con el 5+5+5+3, y finalmente el 6+6+6 con el 6+6+6+3. Así encontramos $P > 0.05$ en todas las comparaciones, lo cual tampoco nos da significancia estadística. Existen algunos esquemas de biopsias que reúnen un número menor de cinco pacientes lo que hace que nuestro análisis estadístico desmerezca de valor. Para realizar diagnóstico de cáncer, el protocolo de biopsias sistematizadas no demostró significancia estadística en relación con las biopsias sextantes ($P: 0.767$). Se utilizó la U de Mann Whitney para realizar la cruce de variables en el grupo que no presentó lesiones hipoecoicas por USGTRP y demostrar si existe significancia estadística entre realizar biopsias sistematizadas o sextantes. Se encontró una P: 0.478

lo que no reporta significancia estadística. Se realizó la cruz de variables en el grupo de pacientes que sí presentaron una lesión hipoecoica por USGTRP para demostrar si existe significancia estadística entre realizar biopsias sistematizadas o sextantes y se reportó una P : 0.917 que no es estadísticamente significativa.

No se demostró significancia estadística en la suma de Gleason en ambos grupos (χ^2 : 4.12) ($P > 0.05$). El grado de diferenciación encontrado en ambos grupos fue bastante homogéneo y no demostró ser estadísticamente significativo ($P > 0.05$). Actualmente se acepta por la mayoría de los urólogos que la realización de seis biopsias transrectales guiadas por USGTRP (biopsias sistemáticas de ápex, medio y base en forma bilateral, (Figura 5) constituye un método muy efectivo para la detección del cáncer prostático, que es mejor y más preciso que la toma de biopsias hacia áreas anormales encontradas por TRD o vistas por USGTRP.^{4,6} Desde la introducción de las biopsias sextantes, aleatorias y sistemáticas, se despertó controversia con respecto a su habilidad para detectar cáncer clínicamente no significativo, especialmente en hombres que no presentan anomalías hipoecoicas o palpables. Numerosos estudios han demostrado que la mayor parte de los tumores no palpables o isoecogénicos (T1C) que son detectados por biopsias sistematizadas al azar deberían ser considerados como clínicamente significativos, así como su homólogo hipoecogénico o palpable.^{7,8} Actualmente el de biopsias en sextantes es considerado el esquema de biopsias para la detección del cáncer prostático y está entre los esquemas de biopsias más utilizados en todo el mundo. Sin embargo, las biopsias en sextantes subestadifican frecuentemente las características del cáncer prostático. Las razones para esta subestadificación puede subdividirse en las siguientes categorías mayores:

A. El cáncer de la próstata puede no ser detectado por las biopsias en sextantes, lo que lleva a un resultado falso-negativo.

B. El cáncer hallado en biopsias sextantes consiste en un área minúscula encontrada en un punto de las biopsias que no predice realmente el cáncer prostático.

C. El grado del tumor en prostatectomías radicales demuestra frecuentemente un grado mayor que el diagnosticado por las biopsias en sextantes (subgraduación).

Conclusiones

- No se demostró un aumento en la sensibilidad y especificidad diagnóstica de cáncer prostático al incrementar el número de biopsias en los diferentes esquemas de biopsias sistematizadas en relación con el protocolo de biopsias en sextantes, esto independientemente de si se encontrara o no una lesión hipoecoica por USGTRP.
- No se demostró un aumento en la sensibilidad y especificidad diagnóstica de cáncer de próstata con la toma de tres biopsias adicionales sobre las zonas hipoecoicas demostradas por USGTRP, esto independientemente del tipo de esquema de biopsias utilizado.
- No es posible, por el momento, excluir el diagnóstico de cáncer clínicamente significativo por una sesión de biopsias negativa y las posibilidades de una nueva biopsia existen.
- Es necesario realizar nuevos estudios con un mayor número de pacientes para incrementar el valor diagnóstico del análisis estadístico.

Referencias

1. Hernández AD, Smith JA. Transrectal ultrasonography for the early detection and staging of prostate cancer. *Am J Urol* 1990; 17: 745-57.
2. Wather House RL, Resnick MI. The use of transrectal prostatic ultrasonography in the evaluation of patients with prostatic carcinoma. *J Urol* 1989; 141: 233-39.
3. Hodge KK, Mc Neal JE, Terris MK y col. Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-4.
5. Terris MK, McNeal JF, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound guided systematic biopsies. *J Urol* 1992; 148: 829-32.
6. Stamey TA Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2-12.
7. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage t1c) prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 368-74.
8. Hoedemaeker RF, Rietbergen JBW, Kranse R, Van Der Kwast TH, Schroder FH. Comparison of pathologic characteristics of T1c and non T1c cancers detected in a population based screening study. The european randomized study of screening for prostate cancer. *World J Urol* 1998; 15: 339-45.