

## Importancia de la biopsia de la zona transicional y del volumen prostático en los esquemas por saturación en pacientes con biopsia previa negativa\*

### Importance of the transition zone biopsy and prostate volume in saturation schemes in patients with previous negative biopsies

Dres. Sanguinetti H;  
López M;  
Brzezinski M;  
Ortiz F;  
González Granda P;  
Rege E;  
Mazza O.

**Introducción:** El diagnóstico del cáncer de próstata ha tenido un aumento significativo en los últimos años gracias a la biopsia prostática ecodirigida y randomizada. En un grupo de pacientes se plantea la necesidad de una segunda punción. Por este motivo en muchos centros se llevan a cabo las biopsias prostáticas por saturación.

**Material y Métodos:** Realizamos una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes atendidos en la División Urología del Hospital de Clínicas "José de San Martín". Se identificaron los casos donde se realizó una biopsia prostática por saturación. El protocolo de la Sección Ecografía es biopsiar por saturación a todo paciente con biopsias previas negativas y PSA >3,99 o a pacientes con hallazgo anatomopatológico de PIN o ASAP.

Analizamos las características demográficas, la indicación de saturación, el número de biopsias previas, el número de tomas realizado en la saturación, la anatomía patológica, discriminando las que fueron positivas exclusivamente en la zona transicional, se evaluó si el índice de detección para pacientes con próstatas menores de 100 ml es mayor que para las mayores de 100 ml.

Se realizaron entre 14 y 16 tomas en la zona periférica y el número de biopsias de zona transicional acorde al tamaño de la glándula, fue entre 22 y 34 tomas. Se analizó cada punción por separado, identificando el área prostática de donde se obtuvo.

**Resultados:** En pacientes con biopsias previas negativas y persistencia de sospecha de cáncer, la saturación permite la detección de adenocarcinoma de próstata en el 33,8% de los casos. En el 38,5% de los casos el adenocarcinoma se detectó sólo en la zona transicional.

El índice de detección para próstatas menores de 100 gramos fue superior que el de los pacientes con volumen prostático mayor de 100 ml, con una diferencia estadísticamente significativa.

**Conclusión:** En los pacientes con biopsia previa negativa y persistencia de sospecha de adenocarcinoma de próstata, la biopsia prostática por saturación permite detectar un cáncer en el 33,8% de los casos. En 38,5% de los pacientes el único sitio positivo estuvo en la zona transicional. En los pacientes con volúmenes mayores de 100 ml y síntomas del tracto urinario inferior se debe considerar la desobstrucción quirúrgica.

**PALABRAS CLAVE:** Biopsia prostática; Zona transicional

\* Premio en Temas Libres del Congreso Argentino de Urología 2007.

División Urología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Sección Ecografía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

**Introduction:** Prostate Cancer diagnose has increased during these years due to the randomised ultrasound-guided biopsy. In a group of patients, a second biopsy is required. That is why in many sites saturation biopsies are performed.

**Materials and Methods:** A retrospective revision of medical records from patients of the Division of Urology of Hospital de Clínicas "José de San Martín" was carried out. Cases which required a

saturation biopsy were identified. The protocol of the Ultrasonography Department is to perform saturation biopsies to patients with previous negative biopsies and PSA > 3,99 or to patients with pathology findings of PIN or ASAP.

An analysis on demographic data, saturation biopsy requirement, the quantity of previous biopsies, the number of cores taken in the saturation biopsy, pathology reports, discriminating the ones that were positive exclusively on the transition zone, was performed. It was also studied whether the index of detection for patients with prostates less than 100 ml is higher than those greater than 100 ml.

Between 14 and 16 cores were performed in the peripheral zone, and the number of biopsies of the transition zone according to the size of the gland was between 22 and 34 cores. Each core was analysed individually, identifying the prostate zone from where it was taken.

**Results:** In patients with previous negative biopsies and persistence of cancer suspicion, saturation biopsies allow the detection of prostate cancer in 33.8% of the cases. In 38.5% of the cases, cancer was only detected in the transition zone.

The index of detection for prostates less than 100 grams was higher in patients with prostate volumes greater than 100 grams with significant statistical difference.

**Conclusion:** In patients with previous negative biopsies and persistence of cancer suspicion, the saturation biopsy can detect cancer in 33.8% of the cases. In 38.5% of the patients, the only positive site was in the transition zone. In patients with a volume greater than 100 ml and Lower Urinary Tract Symptoms surgical desobstruction must be considered.

**KEY WORDS:** Prostate biopsy; Transition zone.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico del cáncer de próstata ha tenido un aumento significativo en los últimos años gracias a la biopsia prostática aleatorizada y ecodirigida. Sin embargo, en algunos casos la biopsia resulta negativa para cáncer y los valores de Antígeno Prostático Específico (PSA) permanecen alterados o bien resulta positiva para PIN (*prostatic intraepithelial neoplasia*, neoplasia intraepitelial prostática por sus siglas en inglés) o ASAP (*atypical small acinar proliferation*, proliferación acinar atípica pequeña por sus siglas en inglés). En estos pacientes se plantea la necesidad de una segunda punción. Por este motivo en muchos centros se llevan a cabo las biopsias prostáticas por saturación. En este trabajo mostraremos la utilidad de las biopsias por saturación en pacientes con biopsia previa negativa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión retrospectiva de las historias clínicas de internación y de consultorios externos de los pacientes atendidos en la División Urología del Hospital de Clínicas "José de San Martín". Se identificaron los casos donde se realizó una biopsia prostática por saturación. El protocolo de la Sección Ecografía es someter a biopsia por saturación a todo paciente con biopsias

previas negativas de la zona periférica prostática y PSA mayor o igual de 4 o bien a pacientes, sin importar el número de biopsias previas, con hallazgo anatomopatológico de PIN o ASAP. Analizamos las características demográficas de los mismos, la indicación de biopsia por saturación, el número de biopsias previas, el número de tomas realizado en la saturación, la anatomía patológica de la misma, discriminando las que fueron positivas exclusivamente en la zona transicional y evaluando si el índice de detección para pacientes con próstatas menores de 100 ml es mayor que para las mayores de 100 ml. Finalmente evaluamos las complicaciones halladas según la Clasificación de Complicaciones del Comité de Prácticas de la Sociedad Internacional de Radiología Intervencionista, evaluando únicamente las complicaciones mayores<sup>1</sup>.

Todas las biopsias se realizaron en quirófano y bajo sedación anestésica. Se realizó profilaxis antibiótica en la inducción completando el tratamiento durante una semana. Se colocó una sonda vesical en los pacientes que no la tenían colocada anteriormente. Con el paciente en decúbito lateral izquierdo se efectuó una ecografía transrectal con un ecógrafo EUB 420 Hitachi® con un transductor *end fire* EUP V33W de 6,5 Mhz. Se midió el volumen prostático total y el de la zona de transición. Seguidamente se realizaron las biopsias con pistolas automáticas marca Histo® DANA 2,2 y agujas

de punción biopsia prostática marca Bicare II® 441825 18G 25 cm.

Se realizaron entre 14 y 16 tomas en la zona periférica y el número de biopsias de zona transicional acorde al tamaño de la glándula, con un mínimo de 22 y un máximo de 34 tomas totales. Se analizó cada punción por separado, identificando el área prostática de donde se obtuvo.

Los pacientes permanecieron internados en su gran mayoría por 24 horas. Se retiró la sonda antes del alta, si el paciente no la tenía colocada previamente.

Se procesaron los datos con el programa estadístico EPI-INFO 6.04 (C.D.C. USA, WHO, Suiza) 1997 y el STATISTIX 7 (*Analytical Software*) 1995-2000. Se calcularon los Intervalos de Confianza al 95% (IdeC95) para los porcentajes estimados. En el caso de la comparación el test de hipótesis utilizado fue el Chi cuadrado y el Test Exacto de Fisher, fijando un nivel de significación de 5 % ( $p < 0,05$ ). Se tomó como válido el resultado del Test de Fisher por haberse hallado un valor esperado menor de 5.

## RESULTADOS

Desde marzo de 2001 a junio de 2007 se realizaron 77 biopsias prostáticas por saturación. La edad promedio fue de 67 años con un rango entre 51 y 78.

La indicación de biopsia fue la presencia de PIN de alto grado en la biopsia previa en 7 pacientes (9,2%), el

hallazgo de ASAP en 10 pacientes (12,9%) y la persistencia del PSA elevado en 60 pacientes (77,9%), con una media de PSA de 16,05 ng/ml y un rango de 3,51 a 93 ng/ml.

Identificamos 18 pacientes con solo una biopsia previa a la saturación (23,4%), 41 con dos biopsias (53,3%), 13 con tres biopsias (16,8%), 4 con cuatro (5,2%) y 1 con cinco biopsias (1,3%).

Se realizaron a todos los pacientes punciones en la zona periférica y se agregaron punciones de la zona de transición. La distribución de pacientes según cantidad de punciones realizadas y promedio de volumen prostático total (VPT) y de la zona de transición (VZT) se encuentra en el Cuadro 1.

La anatomía patológica resultó positiva para cáncer de próstata en 26 pacientes, con un índice de detección de 33,8 % (IdeC95: 23,6%-45,5%). El score de Gleason fue de 3+3 en 16 pacientes (20,7%), 3+4 en 7 pacientes (9,1%), 4+3 en 2 (2,5%) y 4+4 en 1 paciente (1,2%). La localización de las biopsias figura en el Cuadro 2.

En los pacientes con tumor exclusivamente en la zona transicional tuvimos un Gleason 3+3 en 6 casos (60%), Gleason 3+4 en 3 casos (30%) y Gleason 4+3 en 1 caso (10%). En aquellos con biopsia positiva de la zona periférica el Gleason fue: 3+3 en 6 casos (75%) y 3+4 en 2 casos (25%).

En pacientes con PIN en la biopsia previa el índice de detección fue de 42,9% (IdeC95: 9,9%-81,6%) y en pacientes con ASAP fue de 30% (IdeC95: 6,7%-65,2%).

Cantidad de pacientes	Zona de transición	Total de la saturación	VPT promedio	VZT promedio
1	6	22	46	18
24	8	24	66	39
1	9	25	42	18
7	10	26	65	42
2	11	27	72	49
25	12	28	101	68
3	13	29	87	60
1	14	30	83	51
11	16	32	123	79
2	18	34	126	96

**Cuadro 1.** Distribución de pacientes según cantidad de punciones realizadas y promedio de volumen prostático total (VPT) y de la zona de transición (VZT).

	Zona Transicional	Zona Periférica	Ambas
Pacientes con cáncer	10 (38,5%) (IdeC95: 20,9%-59,3%)	8 (30,8%) (IdeC95: 14,3%-51,8%)	8 (30,8%) (IdeC95: 14,3%-51,8%)

**Cuadro 2.** Localización de los tumores.

El índice de detección para pacientes con volumen prostático menor de 100 ml fue de 40,7% y para pacientes con próstata mayor de 100 ml fue de 17,3% (p Fisher: 0,03977)

Entre los resultados benignos tuvimos 51 casos. En 4 pacientes se informó atrofia (5,1%), 20 hiperplasia benigna de próstata (25,9%), 25 prostatitis crónica (32,4%), 1 resultó hiperplasia de células basales y 1 PIN.

En cuanto a las complicaciones, se registró un angor en el postoperatorio inmediato que fue manejado clínicamente, no siendo de origen coronario (Grado C). Otro paciente tuvo una retención aguda de orina que requirió recolocación de la sonda vesical (Grado C). Dos pacientes fueron internados por fiebre. Uno resolvió con tratamiento antibiótico (Grado D) y el otro falleció por sepsis (Grado F).

## DISCUSIÓN

Los pacientes con biopsias negativas y elevación persistente del PSA, o hallazgos en la biopsia previa de PIN y ASAP presentan un dilema para el urólogo en consultorio. Inicialmente se realizaban biopsias por sextantes, pero se evidenció una elevada tasa de falsos negativos, como lo muestra el estudio de Epstein, donde se biopsiaron las piezas de prostatectomía radical antes de ser seccionadas y un 30 % de las mismas fueron negativas, a pesar de contar con el diagnóstico anatomopatológico anterior<sup>2</sup>.

El tamaño de la glándula es un factor determinante en la detección del cáncer en las biopsias prostáticas. Como era de esperar, cuando mayor es el volumen, menor es el índice de detección<sup>3</sup>. Por este motivo, varios centros han propuesto distintos esquemas, demostrando el aumento del índice de detección al aumentar el número de tomas<sup>4,5,6</sup>.

De todos modos, una de las falencias de este tipo de biopsias es la falta de obtención de muestras de la zona transicional<sup>7</sup>. Se ha demostrado con modelos computarizados que la biopsia por sextantes falla en la detección de tumores localizados en la zona transicional anterior, la parte medial de la zona periférica y el pico<sup>8</sup>.

Por todos estos motivos diferentes grupos comenzaron a utilizar esquemas de biopsia por saturación en pacientes biopsiados previamente con resultado negativo y que persistían con sospecha de neoplasia<sup>7,9</sup>. En nuestro centro, desde marzo de 2001 se utiliza el protocolo de biopsia por saturación, bajo sedación anestésica, en quirófano para los pacientes con biopsias previas negativas, PSA mayor de 4 y hallazgos de PIN o ASAP en la anatomía patológica. El esquema que utilizamos incluye tomas en toda la próstata, incluyendo la zona de transición y determinando el número de éstas de acuerdo con el volumen prostático.

El índice de detección de cáncer en la biopsia por saturación es de 25 a 41 % según las distintas series<sup>7,9</sup>. Sólo Fleischner reporta un bajo índice de detección (13,5%) en su serie, lo cual no se repite en otras publicaciones<sup>10</sup>. En nuestra población el índice fue de 33,8% (IdeC95: 23,6%-45,5%). El índice de detección varió según el tamaño de la próstata. Está ampliamente demostrado que cuanto menor es la glándula mayor es el índice de detección<sup>11,12,13</sup>. En un trabajo que correlaciona el tamaño de la glándula con el del tumor en piezas de prostatectomía radical mediante una simulación computada se demuestra que en próstatas menores de 50 ml el índice de detección era significativamente mayor que en las mayores de 50 ml, ya que el volumen de los tumores en próstatas grandes era menor<sup>12</sup>. Según Stewart el índice de detección en próstatas mayores de 100 ml fue de 14%, en tanto que para las próstatas menores de 25 ml fue de 49%<sup>7</sup>. Nuestro trabajo analiza la diferencia en biopsias por saturación, encontrando también un índice significativamente mayor de detección en próstatas menores de 100 ml. Es por esto que proponemos que, en esta población de varones con próstata menor de 100 ml, la biopsia por saturación se indique luego de una biopsia negativa representativa de la zona periférica. Se busca así evitar la repetición de una segunda biopsia de la zona periférica donde el índice de detección es menor como lo demuestra Djavan.<sup>14</sup>

Otro factor interesante para analizar en nuestra serie es el elevado número de pacientes con biopsia positiva exclusivamente en la zona transicional. Se estima que

un 20% de los tumores de próstata se originan en la zona transicional<sup>15</sup> y existe evidencia de que los tumores originados en la zona de transición tienen un pronóstico más favorable comparado con los de la zona periférica<sup>16</sup>. En nuestra serie un 38,5% (IdeC95: 20,9%-59,3%) de los tumores fueron exclusivamente hallados en la zona transicional. Probablemente esta diferencia se origine en que la nuestra es una población seleccionada, ya que fue previamente biopsiada y un porcentaje importante de tumores de la zona periférica fueron diagnosticados en biopsias anteriores. Además analizamos el score de Gleason de estos pacientes sin encontrar diferencias con respecto al de los pacientes que tenían tumor en la zona periférica. En otros trabajos el Gleason de tumores de zona transicional fue significativamente menor que los de la zona periférica<sup>15,17</sup>, si bien estos trabajos analizan piezas de prostatectomía radical y no biopsias prostáticas por saturación; pero el hallazgo de casi un 40% de los tumores en la zona transicional apoya la indicación más rápida de la saturación que proponemos en este trabajo.

En nuestro protocolo se indica la biopsia por saturación a pacientes con biopsias previas cuya anatomía patológica informe PIN o ASAP. Según la bibliografía el riesgo de encontrar un cáncer en la siguiente biopsia luego del hallazgo de un PIN es cercano al 25%<sup>18</sup>. En los casos donde se realizó una biopsia por saturación ante el hallazgo de PIN la detección alcanzó un 31%<sup>7</sup>. Tuvimos 7 pacientes con diagnóstico previo de PIN que fueron rebiopsiados por saturación y la detección fue de 42,9% (IdeC95: 9,9%-81,6%). En pacientes con diagnóstico de ASAP el riesgo de encontrar un cáncer en la siguiente biopsia es de 40%, por lo que se indica la biopsia de rutina dentro de los 3 a 6 meses de la primera punción<sup>18</sup>. En nuestra serie tuvimos 10 pacientes con ASAP y el resultado de la biopsia por saturación fue un cáncer en un 30% (IdeC95: 6,7%-65,2%) de los casos. Cabe aclarar que si bien esto marca una tendencia, los intervalos de confianza son amplios debido al pequeño número de pacientes con PIN y ASAP de nuestra serie.

Las principales complicaciones de la biopsia por saturación son la hematuria posterior al procedimiento, la retención aguda de orina y la sepsis. El índice de complicaciones reportado es de alrededor de 12 %<sup>7</sup>. En nuestros casos tuvimos un 5,1%, si bien debemos aclarar que sólo se registraron las complicaciones mayores. Es por esto que ni la hematuria ni la hemospermia fueron tenidas en cuenta para esta comunicación. Dentro de las complicaciones figura un óbito por sepsis. Se trataba de un paciente con dos biopsias previas, que presentaba un germen multirresistente. Luego de este caso se rotó el tratamiento antibiótico a un esquema de

espectro más amplio y no se han producido más casos de infecciones complicadas.

## CONCLUSIONES

En pacientes con biopsias previas negativas y persistencia de sospecha de cáncer la saturación desempeña una función muy importante, ya que permite la detección de adenocarcinoma de próstata en el 33,8% de los casos.

La detección del 38,5% exclusivamente de la zona transicional indica la importancia de explorar esta zona prostática en los pacientes ya biopsiados y con sospecha de cáncer de próstata.

El índice de detección para próstatas menores de 100 gramos fue superior al de las mayores, con una diferencia estadísticamente significativa, por lo cual en este grupo de pacientes la biopsia por saturación debería indicarse cuando la zona periférica ya ha sido evaluada con una biopsia previa que se considere representativa.

En los pacientes con biopsias negativas de la zona periférica y volúmenes mayores de 100 ml debido a la caída de índice de detección, la desobstrucción debe ser considerada como una alternativa válida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ziv J, Haskal, MD, Louis Martin, MD y col.: For the SCVIR Standards of Practice Committee Quality Improvement Guidelines for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:131-136.
2. Epstein, J. I., Walsh, P. C., Sauvageot, J. y col: Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol*, 158: 1886, 1997.
3. Karakiewicz, P. I., Bazinet, M., Aprikian, A. G. y col: Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*, 49: 55, 1997.
4. Chang J, Shinohara K, Bhargava V, Presti J: Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 160, 2111-2114, 1998.
5. Presti J, O'Dowd G, Miller C y col: Extended Peripheral Zone Biopsy Schemes Increase Cancer Detection Rates and Minimize Variance In Prostate Specific Antigen and Age Related Cancer Rates: Results of a Community Multi-Practice Study. *J Urol* 169, 125-129, 2003.
6. Borghi, M.; Becher, E.; Montes de Oca, L. y col: 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". *Rev Arg Urol*: 70(1): 42-54, 2005.
7. Stewart C, Leibovich B, Weaver A, Lieber M.: Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*, 166: 86, 2001.
8. Chen M, Troncoso P, Johnston D y col: Optimisation of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol*, 158: 2168, 1997.
9. Borboroglu, P. G., Comer, S. W., Riffenburgh, R. H. y col:

- Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*, 163: 158, 2000.
10. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schluman C, Rigatti P, Montorsi F: Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterization of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol Aug* 17, 2007.
  11. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, Burgos Revilla FJ, y col: Papel Del Volumen Prostático En La Biopsia Transrectal Ecodirigida De Próstata: ¿Es Un Marcador Tan Importante Como El PSA? *Arch. Esp. Urol.*, 58, 9 (903-913), 2005.
  12. Chen M, Troncoso P, Johnston D, Tang K, Babaian J.: Prostate Cancer Detection: Relationship To Prostate Size. *Urol* 53: 764-768, 1999.
  13. Ozden E, Turgut AT, Talas H, Yaman O, Göğüş O.: Effect of dimensions and volume of the prostate on cancer detection rate of 12 core prostate biopsy. *Int Urol Nephrol.* ;39(2): 525-529, 2007.
  14. Djavan B, Ravery V, Zlotta A y col: Prospective Evaluation of Prostate Cancer Detected on Biopsias 1, 2, 3 and 4: When Should We Stop?. *J Urol* 166, 1679-1683, 2001.
  15. Grignon DJ, Sakr WA.: Zonal origin of prostatic adenocarcinoma: are there biologic differences between transition zone and peripheral zone adenocarcinomas of the prostate gland? *J Cell Biochem Suppl.* 19: 267-269, 1994.
  16. Noguchi M, Stamey TA, McNeal J, Yemoto S.: An Analysis Of 148 Consecutive Transition Zone Cancers: Clinical And Histological Characteristics. *J Urol Vol.* 163, 1751-1755, 2000.
  17. Shannon BA, McNeal JE, Cohen RJ.: Transition zone carcinoma of the prostate gland: a common indolent tumour type that occasionally manifests aggressive behaviour. *Pathology.*; 35 (6): 467-471, 2003.
  18. Epstein J, Herawi M: Prostate Needle Biopsies Containing Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Atypical Foci Suspicious for Carcinoma: Implications for Patient Care. *J Urol* 175: 820, 2006.