

UNIVERSIDAD COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIO POSGRADO

Análisis y Comportamiento de Biopsias Transrectales de Próstata Guiadas por Ultrasonido
en el Servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia
entre Enero- Diciembre
2015

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa
de Estudios Posgrado en Especialidades Médicas para optar por
al grado y título de Especialista en Urología

José Pablo Carrillo Porras

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio Costa Rica

2016

Dedicatoria y Agradecimientos

Primeramente deseo dedicarle este trabajo a mi familia. A mi padre y mi madre: José Max Carrillo y Zayda Porras; y mis hermanos, Esteban y José Abel Carrillo, que han sido un bastión y un pilar durante esta última década cuando tome la decisión iniciar la carrera de medicina y posteriormente continuar con mi especialidad, sin el apoyo continuo de ellos esto no sería posible.

Un enorme agradecimiento al Doctor Roberto Valverde quien durante la elaboración de este trabajo me ofreció su ayuda y guía, su ímpetu por la academia es algo que buscamos los residentes durante este largo proceso de aprendizaje, siempre está dispuesto a brindar sus conocimientos en pro del posgrado y los pacientes.

Al Dr. Barquero un agradecimiento, por su consejo durante la elaboración de este trabajo, fue un baluarte durante este proceso.

Finalmente un agradecimiento a todos los colegas que he tenido el honor de conocer en estos cuatro años de residencia, su apoyo y amistad siempre los tendré presente.

**“ Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad Costa Rica,
Como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista**

En Urología ”



**Doctor Roberto Valverde Muñoz
Director de Tesis**



**Doctor Jairo Villarreal Jaramillo
Director del Programa de Posgrado Urología**



**José Pablo Carrillo Porras
Candidato**

Tabla de contenido

Dedicatoria y Agradecimientos.....	ii
Hoja de aprobacion	iii
Resumen	v
Lista Tablas	vi
Lista Figuras	vii
Lista Ilustraciones	ix
Lista Abreviaturas.....	x
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
Materiales y Métodos	5
Marco Teórico.....	6
Resultados	16
Conclusiones	27
Bibliografía.....	28

Resumen

Objetivo

Analizar los resultados y comportamiento de la Biopsias Transrectales de Próstata guiada por Ultrasonido realizado en el Servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015

Material y métodos

Se seleccionaron a 507 pacientes sometidos a Biopsia Transrectal guiada por Ultrasonido en el Servicio de Urología del HCG, con un posterior análisis de los Reportes de Biopsia y Ultrasonido Transrectal, y así mismo de los resultados de cada una de estas Biopsias según los registros del Servicio de Patología de este nosocomio.

Se valoraron la edad, el valor de Antígeno Prostático Específico (APE) previo a la biopsia, los hallazgos al Tacto Rectal, la Técnica empleada para la realización de la biopsia y el número de biopsias previas. En relación a los Registros del Servicio de Patología, se anotaron el resultado histo-patológico tanto de las biopsias actuales como de las previas, el valor en la Escala de Gleason en los casos con Cáncer de Próstata y el resultado de las biopsia de pieza quirúrgica posterior a PR de aquellos pacientes sometidos a cirugía. Se utilizó la Statistics Calculator del programa para Windows StatPac versión 4.0. Significancia estadística $p < 0,05$.

Resultados: La media de Edad y APE fue 65,2 años y 19,4ng/dl respectivamente. Del total Biopsias realizadas 149 (29,4%) fueron positivas por Cáncer de Próstata. Los pacientes entre los 60-69 años fueron quienes más se sometieron a Biopsia Transrectal (44,2%) respecto al total de pacientes y mayor porcentaje de Biopsias con Cáncer de Próstata presentaron respecto al grupo de biopsias positivas (45,6%).

El porcentaje de biopsias positivas es mayor al presentar un Tacto Rectal sospechoso (40%) y al aumentar los niveles de APE. El Grupo 2 según Epstein fue el más frecuente respecto al total de biopsias positivas (34,9%). Efectivamente las lesiones pre malignas como PIN de alto grado y Atipia presentaron mayor porcentaje de progresión a Carcinoma de Próstata (42,9% y 33% respectivamente). Al comparar la Escala Gleason de la Biopsias Transrectal versus la Biopsia Pieza Quirúrgica el hallazgo de subestadiaje fue el más frecuente (43,2%)

Conclusión: Efectivamente gran cantidad de los resultados observados en este análisis se encuentran en correlación con la bibliografía descrita mundialmente. La muestra de pacientes utilizada es significativa sin embargo un seguimiento a largo plazo sería de mayor utilidad para obtener más conclusiones.

Lista Tablas

Tabla 1 Distribución de Pacientes Sometidos a Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido en el HCG en el periodo 2015	16
Tabla 2 Distribución Según Grupo Etario de Biopsias de Próstata guiadas por ultrasonido realizadas en el HCG en 2015.....	17
Tabla 3 Distribución Según Grupo Etario de las Biopsias de Próstata Guiadas por Ultrasonidos Positivas por Cáncer de Próstata realizadas en el HCG en 2015.....	18
Tabla 4 Distribución Según Grupo Etario de las Biopsias de Próstata Guiadas por Ultrasonido Positivas por Cáncer de Próstata realizadas en el HCG en el Periodo 2015	25

Lista Figuras

Figura 1 Recomendaciones para realizar biopsia transrectal de próstata. Modificado de Campbell-Walsh Urología (10 ma ed.).....	8
Figura 2 Porcentaje de Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata Según Técnica Aplicada Realizadas en el HCG en el Periodo 2015	17
Figura 3 Porcentaje de Pacientes con Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en el Periodo 2015 wDistribuidas Según Grupo Etario.....	19
Figura 4 Distribución de los Hallazgos en el Tacto Rectal de los Pacientes Sometidos a Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido en el HCG en el Período 2015	20
Figura 5 Distribución de los Hallazgos en el Tacto Rectal de los Pacientes con Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido Positiva por Cáncer de Próstata Realizada en el HCG en el Período 2015 .	20
Figura 6 Porcentaje de Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en el Período 2015 Distribuidas Según los Hallazgos en el Tacto Rectal	21
Figura 7 Porcentaje de Biopsias Totales Vs Porcentaje de Biopsias Positivas por Cáncer de Prostata Según el Valor de APE	22
Figura 8 Porcentaje de Biopsias Positiva por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en el Periodo 2015 Distribuidas Según el APE.....	23
Figura 9 Resultado de La Última Biopsia Previa de los Pacientes con Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido Realizada en el HCG en el Periodo 2015	24

Figura 10 Porcentaje de progresión a Cáncer de Próstata según el hallazgo en las biopsias previas	25
Figura 11 Comparación del Valor en La Escala de Gleason de la Biopsia de Pieza Quirúrgica por PRR Vs el Valor de la Biopsia Guiada por Ultrasonido.....	26

Lista Ilustraciones

Ilustración 1 Toma de biopsias en línea media vista en un plano coronal sagital	10
Ilustración 2 Escala de Gleason	13

Lista Abreviaturas

Cáncer de Próstata.....	CaP
Antígeno Prostático Específico.....	APE
Tacto Rectal.....	TR
Neoplasia Intraepitelial Prostática.....	PIN
Prostatectomía Radical.....	PR
Resonancia Magnética.....	RM
Ultrasonido.....	Us
Hiperplasia Prostática Benigna.....	HPB

Introducción

Hoy en día, el cáncer de próstata se considera uno de los problemas médicos más importantes a los que se enfrenta la población masculina. Además, el cáncer de próstata constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer. Esta patología afecta con mayor frecuencia a pacientes de mayor edad principalmente a partir de los 60 años.

Como ocurre en la mayoría de las ocasiones el desarrollo tecnológico militar precede a la aplicación en medicina. La ecografía no se aplicó al área de la salud hasta después de la segunda guerra mundial. En el campo de la Urología se puso en práctica por primera vez gracias a Schlegel en 1961 para la valoración de los cálculos renales, mientras que Watanabe et al, en el 1967 describieron por primera vez la ecografía transrectal (30).

En su comienzo la biopsia de próstata se realizaba dirigida digitalmente sobre las zonas sospechosas según el tacto rectal. En 1989 Hodge et al, introducen la biopsia de próstata guiada por ultrasonido como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata. La biopsia guiada por ultrasonido aumenta la sensibilidad de la técnica y facilita la punción de las zonas sospechosas (30).

Debido al aumento en los casos diagnosticados de cáncer de próstata que se dio en los años noventa con la introducción del Antígeno Prostático Específico (APE), también creció el interés por los métodos diagnósticos para confirmar o descartar el cáncer de próstata ante la sospecha infundada mediante niveles séricos elevados de APE.

A pesar de que el Antígeno Prostático Específico (APE) es extensamente aceptado como un marcador tumoral de cáncer de próstata por ser órgano específico, este no es enfermedad específica, por lo cual desafortunadamente existe un traslape entre los niveles séricos de este marcador tumoral entre los hombres con patología maligna y la benigna. (30) Razón por la cual surge la utilización de la biopsia transrectal guiada por ultrasonido como una herramienta para el diagnóstico en la década de los ochenta.

La biopsia transrectal es el método más utilizado para obtener las muestras de las zonas sospechosas, de cuyo análisis se obtiene el grado histológico del carcinoma de próstata. (18) La Escala de Gleason es universalmente aceptada para la clasificación del carcinoma de próstata, es la suma de los dos patrones histológicos más frecuentes observados (31).

Entre las indicaciones más frecuentes para la realización de las biopsias guiada por ultrasonido se encuentran la elevación sérica del Antígeno Prostático Específico y el Tacto Rectal sospechoso, las cuales en la mayoría de las ocasiones no tienen relación estrecha con el resultado histológico de malignidad, esto se puede fundamentar debido a que hasta el 80 % de los hombres sometidos a este procedimiento incisivo no presentan cáncer de próstata, cuando este se sospechó mediante una elevación del Antígeno Prostático Específico (APE) (31).

Objetivos

Objetivo General

- Analizar los resultados y comportamiento de la Biopsias Transrectales de Próstata guiada por Ultrasonido realizada en el Servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015

Objetivos Específicos

- Determinar el porcentaje de Biopsias Transrectales positivas por Cáncer de Próstata realizadas en el Servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015 y compararlo con los valores descritos en la literatura.
- Conocer la distribución por edad de los pacientes diagnosticados por Cáncer de Próstata mediante Biopsia Transrectal de Próstata en el Servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015.
- Comparar los resultados histopatológicos de las Biopsias por Sextantes vs Biopsias por Saturación realizadas en el servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015.
- Describir la relación de los hallazgos del Tacto Rectal con el resultado de la Biopsia Transrectal de Próstata en el Servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015.
- Correlacionar los valores de Antígeno Prostático Específico con los resultados de la Biopsia Transrectal de Próstata en el Servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015.
- Determinar los Grupos Pronóstico de Riesgo según Escala de Gleason a partir de los resultados de las Biopsias Transrectales realizadas en el servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015.
- Comparar los resultados de los pacientes con Biopsias Transrectales previas con las Biopsias Transrectales realizadas en el servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015 y determinar la progresión a Cáncer de Próstata.

- Comparar los resultados de las Biopsias Transrectales Próstata en el servicio de Urología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de Enero 2015 hasta Diciembre 2015; con las biopsias de Prostatectomía Radical y determinar la correlación respecto a la Escala Gleason.

Materiales y Métodos

Se realizó un análisis de los registros disponibles en el Servicio de Urología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia sobre los pacientes sometidos a Biopsia Transrectal de Próstata guiada por Ultrasonido en el año 2015. Se tomaron la edad, el valor de APE previo a la biopsia, los hallazgos al Tacto Rectal según fueran sospechosos o no sospechosos por Cáncer de Próstata, la Técnica empleada para la realización de la biopsia ya sea por sextantes o por saturación y el número de biopsias previas.

Posterior a la recolección de información disponible previo a la realización de la biopsia se procedió a analizar los Registros del Servicio de Patología del Hospital Calderón Guardia para obtener el resultado de las biopsias, de los cuales se anotaron el resultado histo-patológico tanto de las biopsias actuales como de las previas, el valor en la escala de Gleason en los casos diagnosticados con Cáncer de Próstata y el resultado de las biopsias de pieza quirúrgica posterior a Prostatectomía Radical de aquellos pacientes sometidos a cirugía.

Se tomaron en cuenta a la hora del resultado de la biopsia únicamente si el paciente presentaba lesiones positivas por Cáncer de Próstata y cualquier otro tipo de lesión no fue considerado, en el caso de las biopsias previas sí se tomaron en cuenta los resultados premalignos como Neoplasia Intraepitelial de Alto Grado (PIN) y Atipia. En los casos de las biopsias de pieza quirúrgica se consideró únicamente el valor en la escala de Gleason de la misma.

Se analizó bibliografía con no más de cinco años de antigüedad proveniente de la base de datos PubMed y de bibliografía reconocida referente a Cáncer de Próstata y su tamizaje, toma de biopsias transrectales, resultados en las biopsias de próstata y de la escala de Gleason del en pacientes con CaP. En la parte estadística se utilizó la Statistics Calculator del programa para Windows StatPac versión 4.0. Se aplicó un t-test de una o dos muestras con una $p < 0,05$ para determinar significancia estadística.

Marco Teórico

El Cáncer de Próstata (CaP) constituye el 11,7% de los cánceres nuevos globales, es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y segunda en muertes por cáncer en países occidentales industrializados. Es el quinto cáncer más común en todo el mundo y después de piel el más frecuente en hombres. Es infrecuente en hombres menores de 50, mientras que un 63% de los casos se presenta después de los 65 años (26, 30).

Tuvo un pico diagnóstico en 1992 tras la introducción del Antígeno Prostático Específico (APE) y a pesar de una caída en 1995 su incidencia persiste aumentando paulatinamente, sin embargo su detección temprana y los tratamientos más intensivos han llevado a una disminución constante en su mortalidad desde inicios de la década de los noventa (30).

La incidencia y mortalidad varía según las zonas geográficas y raciales, posiblemente debido a diferencias genéticas y de estilos de vida. La mayor incidencia y mortalidad se presenta en hombres afroamericanos, mientras que son los asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico los que presentan las menores cifras en estos apartados (27,30).

En las últimas décadas no solo se han presentado cambios en la incidencia y mortalidad, sino también en el estadio del tumor una vez diagnosticado, siendo los estadios más favorables los que prevalecen. Esto se debe principalmente al tamizaje del mismo y a la detección sistemática con Antígeno Prostático Específico y Tacto Rectal (30).

Al ser tan frecuente el Cáncer de Próstata representa un desafío global a nivel de los sistemas de salud, su tamizaje asociado a biopsias extendidas puede llegar a reducir la mortalidad hasta en un 40%, pero para sacar provecho de este tamizaje se debe hacer un balance entre sus beneficios y sus daños, como lo pueden ser el sobre diagnóstico y un consecuente sobre tratamiento con Radioterapia o Prostatatectomía Radical que pueden llevar a morbilidades urinarias o sexuales persistentes (28, 29).

La importancia del tamizaje recae en que se estima que uno de cada seis hombres va a ser diagnosticado con Cáncer de Próstata a lo largo de su vida y uno en 36 va a fallecer de la misma

patología, sin embargo el beneficio real de dicho tamizaje y la efectividad para reducir la mortalidad por Cáncer de Próstata ha sido objeto de diversos estudios y continúa en debate (23).

La detección del Cáncer de Próstata aumenta gradualmente con forme aumenta el Antígeno Prostático Específico (APE), pero a pesar de ser un marcador útil en el tamizaje del Cáncer de Próstata (CaP) y monitorizar su progreso, el APE tiene limitaciones a la hora de discriminar entre CaP y tejido benigno, esto principalmente en zonas grises con valores entre 4-10 ng/ml en donde estos resultados pueden traslaparse. Medidas como el uso de la relación de Antígeno Prostático Específico libre y total o la estratificación de riesgos en este tipo de paciente pueden ayudar a realizar un diagnóstico más acertado y evitar biopsias innecesarias (6, 7, 25).

El tamizaje se realiza normalmente con un intervalo de dos años en hombres entre 55 y 69 años según las guías de detección temprana de la AUA, grupo etario en donde se evidencia el mayor beneficio, con una reducción de la mortalidad específica por Cáncer de Próstata de hasta un 21% con un seguimiento de 11 años (1).

En cuanto a los pacientes a los que no se les debe realizar el tamizaje de rutina se encuentran aquellos mayores de 70 años y menores de 40 o aquellos pacientes con una expectativa de vida menor a 10-15 años. En el primer grupo, hombres mayores de 70 años, puede considerarse el tamizaje en aquellos casos que presenten un excelente estado de salud y una expectativa de vida mayor a la citada (1).

A pesar de haberse encontrado Cáncer de Próstata (CaP) en biopsias de pacientes de hasta 20 años y con prevalencias de 2% hasta 29% en biopsias de pacientes menores de 40 años el tamizaje en pacientes por debajo de 40 años no es recomendado, esto debido a que en este grupo etario la prevalencia de CaP clínicamente detectable es sumamente baja, llegando a valores tan bajos como 0.1% (1).

Un grupo intermedio entre 40 y 54 años debe ser abordado de manera individualizada y no realizar tamizaje de rutina en hombres en este grupo. Son solamente aquellos con un riesgo elevado de padecer CaP como el caso de pacientes con historia familiar o afroamericana, entre otros (1).

Una vez que se tiene un paciente con probable diagnóstico de CaP se debe realizar el análisis histopatológico de la glándula y es la biopsia transrectal guiada por US el método de referencia para dicha prueba. Las recomendaciones para realizar la misma se citan en la siguiente tabla (Figura 1).

Recomendaciones Para Realizar Biopsia Transrectal de Próstata
Presunto CaP sintomático (metástasis óseas, compresión medular)
Presunto CaP en pacientes asintomáticos >50 años con una expectativa de vida >10 años
Nódulo prostático o asimetría importante de la próstata, independiente de la concentración de APE
APE >4,0 ng/dl, independientemente de la edad
APE >2,5 ng/dl en hombres < 60-65 años
APE >0,6 ng/dl a los 40 años
APE con aumento >0,75 ng/dl por año
APE <10 ng/dl con APE libre <10% (APE libre >25% no realizar biopsia, > 10-15% considerar biopsia)
Antes de la intervención en la HPB sintomática
Antes de la cistoprostatectomía o la derivación urinaria ortotópica
Para diagnosticar fracaso de la radioterapia antes de indicar tratamiento de segunda línea
Biopsia de seguimiento tras el diagnóstico de NIP de alto grado o atipia

Figura 1 Recomendaciones para realizar biopsia transrectal de próstata. Modificado de Campbell-Walsh Urología (10 ma ed.)

Aparte del CaP los hallazgos en la biopsia de próstata incluyen la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) o inflamación en los casos de prostatitis, lo cuales corresponden a tejido benigno, así como hallazgos premalignos como la Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) de alto grado o la atipia (12).

A la hora de tomar la biopsia las zonas de las cuales se obtienen las muestras varían, en el método por sextantes las muestras se obtienen en el plano parasagital de manera bilateral de la zona

periférica a nivel de ápex, zona media y base de la próstata, zonas donde es más frecuente la aparición de una neoplasia (26).

Por su parte el método por saturación obtiene 12 cilindros de cada lóbulo, ocho provenientes de la periferia, que consta de los seis mencionados anteriormente más otros dos de los cuernos laterales, se suman otras dos tomas de la zona de transición y dos del ápex dorsal. A pesar de que estas tomas adicionales ayudan a diagnosticar casos que hubiesen pasado desapercibidos en la toma por sextantes, es en los seis cilindros de la periferia donde se encuentran la mayor cantidad de neoplasias (26).

El número de muestras a la hora de realizar la biopsia transrectal no está del todo ratificado, y es que a pesar de que la técnica por sextantes es el abordaje estándar desde principio de los noventas la misma puede llegar a presentar un alto rango de falsos negativos, mientras que una mayor toma de muestras se ha demostrado que puede diagnosticar de un 10 a un 30% más casos de CaP (8).

A pesar de los posibles beneficios que puede presentar la biopsia por saturación también ha presentado ciertas desventajas como lo son requerimientos anestésicos adicionales, una mayor cantidad de efectos adversos y complicaciones como hemorragia o infección, además de que lleva a una mayor cantidad de casos en los que se aplica tratamiento radical y un menor manejo con vigilancia activa (8, 28, 30).

A pesar de que la mayoría de casos de Cáncer de Próstata (CaP) se detectan luego de una biopsia guiada por ultrasonido luego del hallazgo de un APE elevado o un Tacto Rectal sospechoso, cerca de un 30% de los CaP no son diagnosticados en una primera biopsia. Por lo que se han propuesto otros diagnósticos como la Resonancia Magnética (RM) como guía, los abordajes perianales o incluso añadir una toma en línea media que podrían presentar una mayor detección del CaP. Sin embargo a pesar de su posible beneficio no se han logrado resultados concluyentes (Ilustración 1) (10, 17, 24).

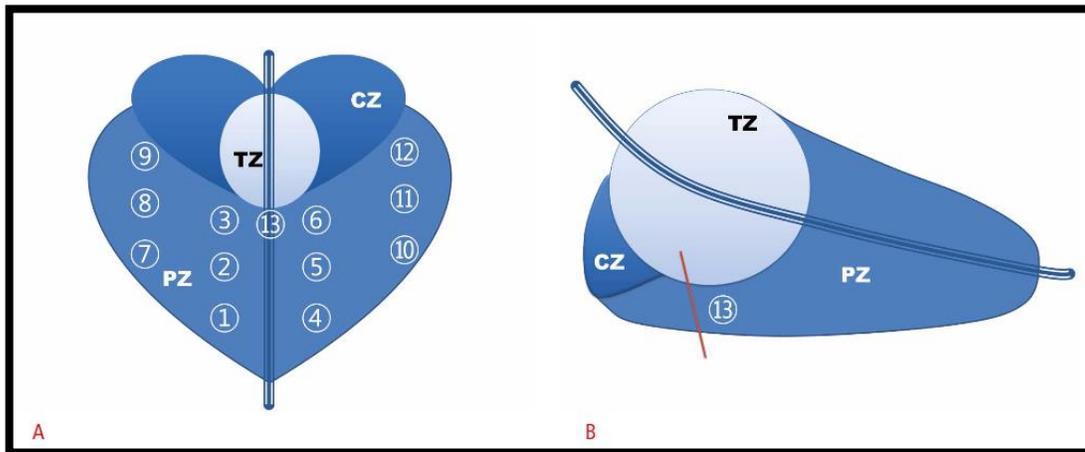


Ilustración 1 Toma de biopsias en línea media vista en un plano coronal sagital (B). Tomado de Hwang, I., Kim, S., Cho, J., Lee, M., & Kim, S. (2016). The diagnostic ability of an additional midline peripheral zone biopsy in transrectal ultrasonography-guided 12-core prostate biopsy to detect midline prostate cancer.

Es sabido que las biopsias de próstata tomadas con aguja suelen presentar el inconveniente de que a la hora de ser evaluadas presentan un Gleason menor al real y que al compararlo con el Gleason obtenido de las piezas quirúrgicas de la Prostatectomía Radical las biopsias por sextantes presentan un subestadiaje en el 28.6-65.9% de los casos y las tomadas por saturación en el 11-17.6% de los casos (16).

Factores como: los casos limítrofes, la localización del tumor, errores en la toma de la muestra, valores de APE, porcentaje de cilindros positivos, la obesidad y la experiencia del patólogo pueden llegar a influir en este subestadiaje, pero se cree que es, como se observa en los porcentajes anteriores, el número de cilindros obtenidos el principal predictor de una discordancia entre el valor en la escala de Gleason de la biopsia por aguja y la pieza quirúrgica (18).

Es por lo anterior que una de las razones por las que se puede debatir cual técnica es la más adecuada recae en la importancia que ha adquirido el manejo con vigilancia activa de los pacientes con tumores de bajo grado. Se debe estar seguro cual técnica brindará resultados más acertados, sin embargo, a pesar de lo expuesto anteriormente Linder y colaboradores concluyen que no parece

existir una diferencia significativa entre brindar este manejo a pacientes con biopsias tomadas por saturación o aquellos con toma estándar (16).

Otra desventaja de la biopsia por aguja es que no solo puede llevar a un subestadiaje en cuanto a la escala del tumor, sino que también suele subestimar la lateralidad del mismo. Esto se evidencia en el estudio de Pereira y colaboradores en el que un 65% de las biopsias que presentaban un tumor unilateral realmente presentaban CaP bilateral, esto se asocia con el tamaño de los fragmentos de la biopsia (20).

Otro de los factores que puede afectar la toma de la biopsia es la longitud de las muestras. La muestra será mejor entre mayor longitud y aquellas que tengan un valor de al menos 10 mm tienen valor diagnóstico, tal y como se muestra en el estudio de Ergün y colaboradores, en los que se demuestra que biopsias de más de 20 mm tienen 2.44 veces más probabilidad de detectar una neoplasia que aquellas menores a 10 mm (5).

Las biopsias guiadas por ultrasonido suelen repetirse en casos en los que se practica vigilancia activa posterior al hallazgo de un CaP de bajo grado o cuando se tiene el hallazgo de una lesión premaligna, sin embargo, también pueden repetirse en casos en los que se tiene tejido benigno en biopsias previas, pero se mantiene la sospecha clínica por elevación del Antígeno Prostático Específico o alteraciones en el Tacto Rectal (22).

Una biopsia negativa no necesariamente es sinónimo de la ausencia de cáncer sin embargo no se sabe realmente cuando y como realizar la repetición de una biopsia, si se debe mantener el protocolo con cada paciente o si se debe modificar según la situación clínica del mismo, no se sabe incluso si el hecho de repetir la biopsia aumentará el rango de detección (22).

En caso de que se deba repetir se cuenta también con el dilema de no saber cuál estrategia es la más adecuada y generalmente varía dependiendo de las facilidades tecnológicas y de personal con las que se cuente, sin embargo, se cree que un mayor número de cilindros como en la biopsia por saturación y el uso de RM como guía para la toma de la biopsia puede aumentar el porcentaje de detección (17, 22).

Al igual que en el tamizaje , es importante la población de pacientes menores de 40 años a los que se les pretende realizar una segunda biopsia pues se deben valorar los riesgos y beneficios, esto debido a que la incidencia de neoplasias malignas halladas en una segunda biopsia es muy baja en estos pacientes (19).

Una vez hecho el diagnóstico de CaP se debe determinar su grado. Hoy en día existe diversos métodos para poder determinarlo, la más utilizada y mejor predictor de resultados sigue siendo la escala del Dr. D. Gleason. La misma se originó entre 1960 y 1970 luego de un estudio realizado por un grupo de investigación en el hospital de veteranos de Minnesota (VACURG por sus siglas en ingles), en el cual se detallaron las características histológicas del CaP y su correlación clínica en 270 pacientes con CaP (2,9).

Esta escala fue actualizada por última vez en 2005 en el Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP por sus siglas en inglés) y define cinco patrones de crecimiento histológico diferentes, siendo el Gleason 1 el patrón más diferenciado y Gleason 5 el menos diferenciado y por ende con peor pronóstico (Ilustración 2) (2).

Estas modificaciones llevaron a una mejor correlación con la escala de Gleason obtenida posterior a Prostatectomía Radical (PR), así como con el estadiaje, los márgenes, el volumen tumoral y la progresión postquirúrgica. No obstante, a pesar de sus mejoras pueden llegar a presentar dificultades en su comprensión y confundir a los patólogos, urólogos e incluso pacientes (21).

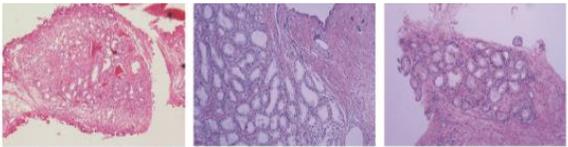
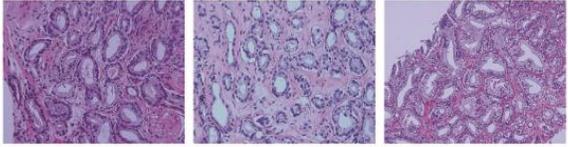
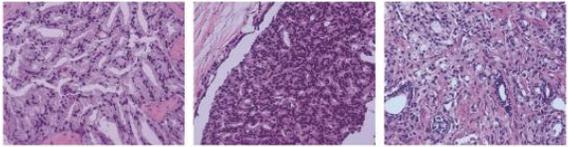
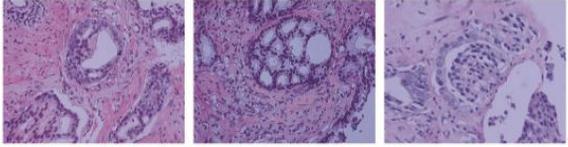
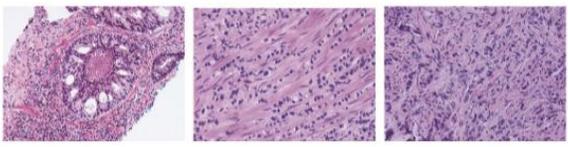
	Gleason patterns 1-3 distinct, discrete, individual glands	Gleason score ≤ 6	Grade group I
		Gleason score 3+4=7	Grade group II
	Gleason pattern 4 fused, cribriform, or poorly-formed glands, or glomerular	Gleason score 4+3=7	Grade group III
		Gleason score 4+4=8 3+5=8 5+3=8	Grade group IV
	Gleason pattern 5 comedo necrosis, cords, sheets, solid nests, single cells	Gleason score 4+5=9 5+4=9 5+5=10	Grade group V

Ilustración 2 Escala de Gleason Tomado de Chen, N., & Zhou, Q. (2016). *The evolving Gleason grading system*

Para determinar el valor de la escala de Gleason se suman tanto el patrón primario como el secundario y se obtiene un valor entre 2 y 10 sin embargo, en el consenso de 2005 se determinó que no se puede diagnosticar un valor de Gleason 1+1=2 en las biopsias por aguja y que valores 3 o 4 son también controversiales, por lo que un Gleason 6 es recomendado como el menor valor para ser asignado a una biopsia de próstata (2, 9).

En los casos de las biopsias tomadas por aguja los patrones de alto grado identificados en la muestra deben ser siempre incluidos en la escala de Gleason sin importar la cantidad e incluso si se presentara un patrón terciario que presenta el mayor grado debe ser incluido junto al patrón dominante y dejar de lado el patrón secundario, esto se debe a que existe alta probabilidad de encontrar una cantidad significativa de tumor de alto grado en la próstata (2, 9)

Basado en esta escala se determina el manejo del paciente, por lo que uno de los inconvenientes que presenta la biopsia de próstata por aguja recae en lo mencionado anteriormente, estas biopsias

suelen presentar una escala de Gleason menor a la que presentan las muestras de piezas obtenidas posterior a la PR, en incluso en algunos casos, a pesar de que los estudios al respecto son menos, también puede presentarse un sobreestadiaje en la biopsia por aguja, con la constante de que ambos escenarios llevan a un tratamiento inadecuado (4).

Debido a la necesidad de reflejar de mejor manera el comportamiento del Cáncer de Próstata fue que en 2013 se realizó una propuesta para un mejor manejo de los pacientes según su valor en la escala de Gleason que consiste en la división en cinco grupos pronósticos según la escala de Gleason, siendo el grupo 1 el de menor riesgo con valores ≤ 6 , el grupo 2 con Gleason $3+4=7$, grupo 3 con $4+3=7$, grupo 4 Gleason de 8 y el grupo 5, el de mayor riesgo, con valores de 9 y 10 (9, 21).

Esta nueva clasificación fue avalada por la OMS en 2016 y predice de una manera más adecuada la progresión del CaP, es más simple y refleja más acertadamente la biología del tumor, por lo anterior es que se recomienda en la actualidad el uso en conjunto de ambas escalas para un mejor abordaje de los pacientes (9).

Como se mencionó otros hallazgos en la biopsia de próstata incluyen lesiones pre-neoplásicas como Atipia o Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) de Alto Grado que presenta un riesgo elevado presentar CaP en biopsias subsecuentes. Dichos hallazgos no se pueden correlacionar siempre con los valores de APE o los hallazgos al Tacto Rectal o en imágenes, por lo que a pesar de que una pronta segunda biopsia es recomendable no existe consenso en su manejo. (3)

La PIN de alto grado corresponde a una proliferación de los ductos y acinos con un patrón similar al observado en el CaP, mientras que la atipia hace referencia al tejido que presenta morfología anormal, pero que no es suficiente para el diagnóstico de CaP. La primera presenta un riesgo de CaP en biopsia subsecuente no menor al 25%, con valores tan altos como 79%, mientras que la atipia tiene un riesgo entre 21 y 60% (3, 12).

Otro dato de importancia recae en que hasta en un 88% de los casos la PIN de alto grado puede presentarse simultáneamente con adenocarcinoma de próstata, esto en muestras de piezas quirúrgicas obtenidas posteriores a una PR. Se cree que esta concomitancia se asocia a un mayor

grado tumoral, múltiples tumores e invasión perineural, sin embargo, el valor clínico de este hallazgo todavía se encuentra en debate (14).

A pesar de lo anterior un 10% de pacientes con PIN de alto grado no van a ser diagnosticados con CaP hasta su tercera o cuarta biopsia y el hecho de presentar este diagnóstico antes del de CaP no aumenta el riesgo de hallazgos patológicos adversos, además se asocia con mayor edad, menor grado tumoral y masas de menor volumen (14).

Por su parte, la atipia se encuentra en un 1-2% de las biopsias de próstata y cerca del 80% de los pacientes con adenocarcinoma posterior al diagnóstico de atipia presentan tumores de bajo riesgo (Gleason 6). Existe además limitada evidencia sobre la progresión de esta lesión premaligna a CaP de riesgo intermedio o alto y se cree que la prevalencia de estos tumores posterior a la repetición de una biopsia con diagnóstico inicial de atipia es solo del 5-20% (15).

Resultados

De 507 registros de biopsias de próstata guiadas por Ultrasonido realizadas en el año 2015 en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia no se excluyó ninguno. Los mismos correspondían un grupo de hombres de entre 43 y 89 años, con un promedio de edad de 65,2 años, los mismos presentaban APE tan bajos como 0,3 y llegando a valores sobre los 2000, con un promedio de 19,4 (Tabla 1).

Distribución de Pacientes Sometidos a Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido en el HCG en el Periodo 2015			
	Total	Rango	Promedio
Pacientes	507	-	-
Edad	-	43 – 89	65.2
APE	-	0.3 - 2208	19.4

Tabla 1 Distribución de Pacientes Sometidos a Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido en el HCG en el periodo 2015

De las 507 biopsias 401 fueron realizadas por sextantes, lo cual representa el 79.1% de la totalidad, mientras que el 20.9% restantes fueron realizadas por saturación. De las 401 realizadas por sextantes 122 resultaron positivas por CaP, mientras que en las realizadas por saturación el número fue 27 de 106. Esto representa un porcentaje de positividad del 30.4% en el primer grupo y 25,5% en el segundo, diferencia que no resultó ser significativa (Figura 2).

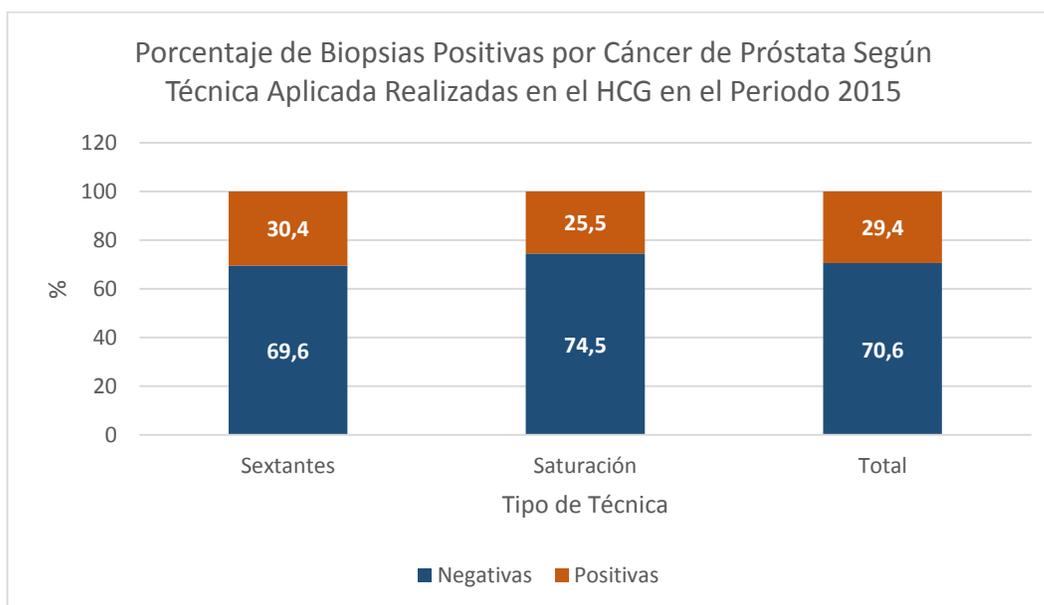


Figura 2 Porcentaje de Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata Según Técnica Aplicada Realizadas en el HCG en el Periodo 2015

En cuanto a la edad se dividieron las biopsias según su grupo etario en décadas, con un 76% de las biopsias realizadas después de los 60 años mientras que en las biopsias positivas por CaP un 83,9% se encontraba por encima de 60 años, siendo en ambos casos los pacientes entre 60 y 69 años el grupo que representaba el mayor porcentaje (Tablas 2 y 3).

Distribución Según Grupo Etario de Biopsias de Próstata Guiadas por Ultrasonido Realizadas en el HCG en 2015		
Edad	Total	Porcentaje (%)
40-49	10	1.9
50-59	112	22.1
60-69	224	44.2
70-79	149	29.4
>80	12	2.4
Total	507	100

Tabla 2 Distribución Según Grupo Etario de Biopsias de Próstata guiadas por ultrasonido realizadas en el HCG en 2015

Distribución Según Grupo Etario de las Biopsias de Próstata Guiadas por Ultrasonido Positivas por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en 2015		
Edad	Total	Porcentaje (%)
40-49	4	2.7
50-59	20	13.4
60-69	68	45.6
70-79	53	35.6
>80	4	2.7
Total	149	100

Tabla 3 Distribución Según Grupo Etario de las Biopsias de Próstata Guiadas por Ultrasonidos Positivas por Cáncer de Próstata realizadas en el HCG en 2015

En cuanto al porcentaje de positividad llama la atención como los pacientes entre 40 y 49 años presentan un 40% de positividad, sin embargo este resultado no presenta significancia estadística con los demás grupos etarios, lo mismo ocurre con el grupo de mayores de 80 años.

Donde sí existe diferencia significativa es a la hora de comparar el grupo de 50-59 años versus el grupo de 60-69 y 70-79. Al comparar entre los porcentajes de positividad de los grupos de 60-69 y 70-79 tampoco se muestra diferencia significativa (Figura 3).

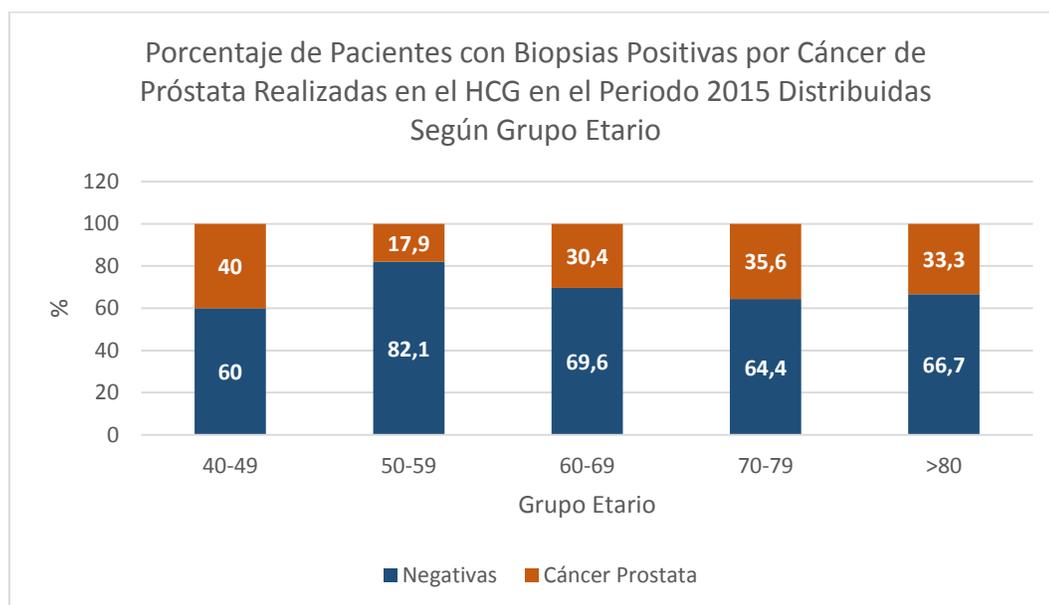


Figura 3 Porcentaje de Pacientes con Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en el Periodo 2015 Distribuidas Según Grupo Etario

En cuanto al TR la diferencia entre los tactos sospechosos y no sospechosos totales a la hora de realizar la biopsia fue escasa, un 43,8% (222) de los pacientes que se sometieron a la biopsia no tenían alteraciones al TR, mientras que un 56,2% (285) si lo presentaban. A la hora de hacer el mismo análisis en las biopsias positivas por CaP se observa un cambio significativo en las biopsias con TR sospechoso, las cuales corresponden a un 76,5% del total (Figura 4 y 5).

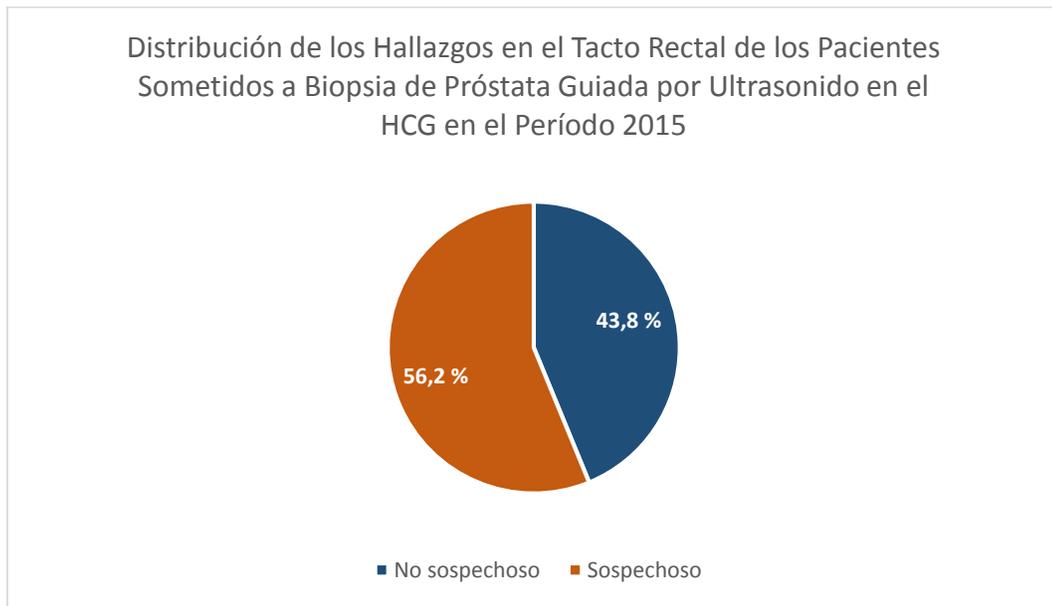


Figura 4 Distribución de los Hallazgos en el Tacto Rectal de los Pacientes Sometidos a Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido en el HCG en el Período 2015

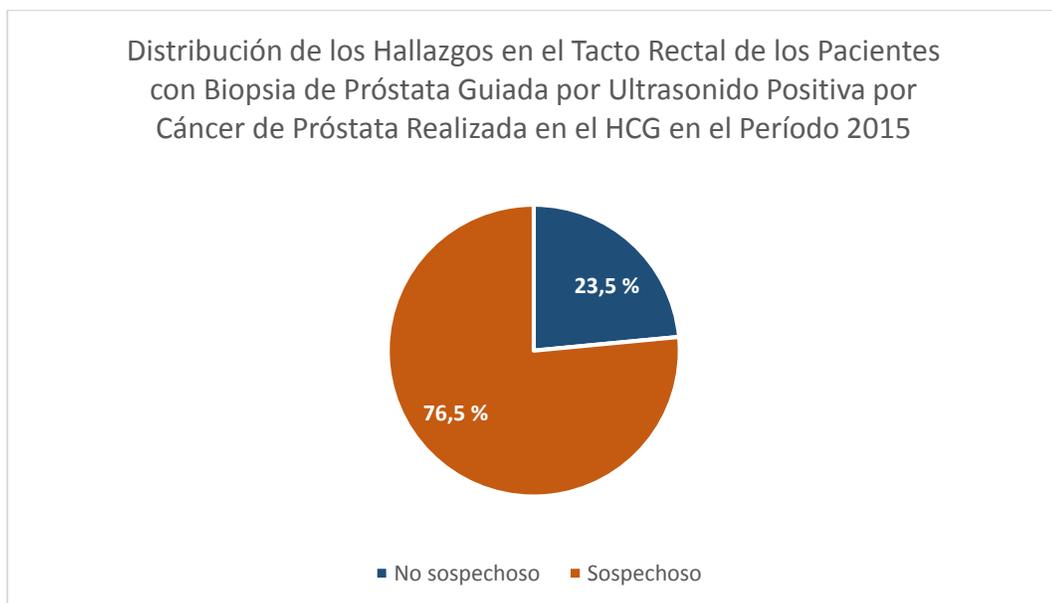


Figura 5 Distribución de los Hallazgos en el Tacto Rectal de los Pacientes con Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido Positiva por Cáncer de Próstata Realizada en el HCG en el Período 2015

Esto se consolida al observar los porcentajes de positividad según los hallazgos al TR, un 40% de los TR sospechosos van a presentar biopsia positiva por CaP, mientras que solamente un 15,8 de los TR no sospechosos van a presentar neoplasia en la biopsia (Figura 6).

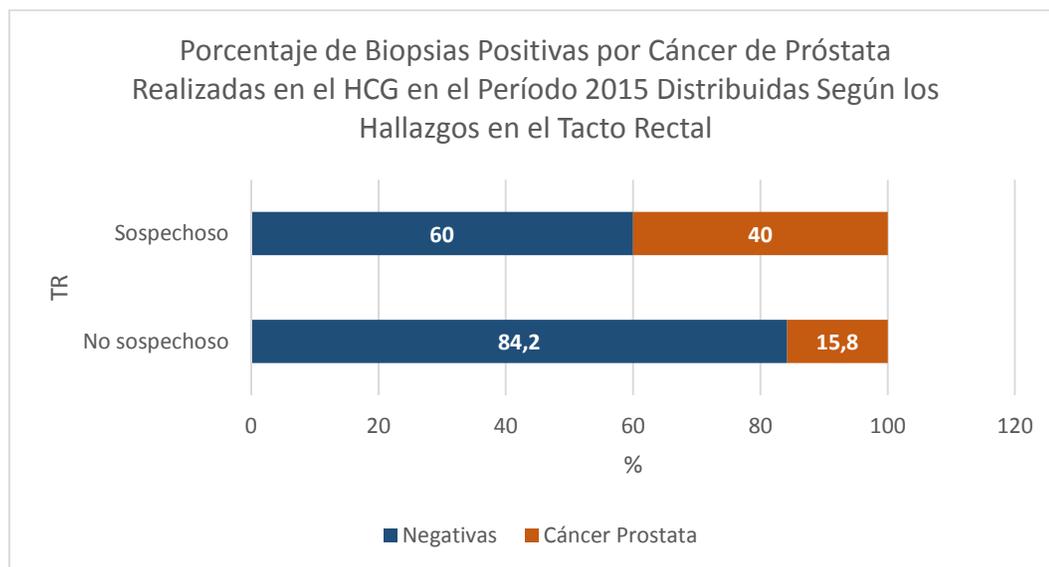


Figura 6 Porcentaje de Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en el Período 2015 Distribuidas Según los Hallazgos en el Tacto Rectal

Tal y como se observa cerca de un 90% del total de los pacientes presentaba un APE > 3,0 ng/dl mientras que en el grupo de biopsias positivas casi un 95% presentaban este valor, siendo el rango de 3-10 ng/dl el que tenía una mayor representación en ambos grupos. Solamente un 2,5% en el primer grupo y un 2% en el grupo de las biopsias positivas no contaban con el valor de APE previo a la biopsia (Figura 7).

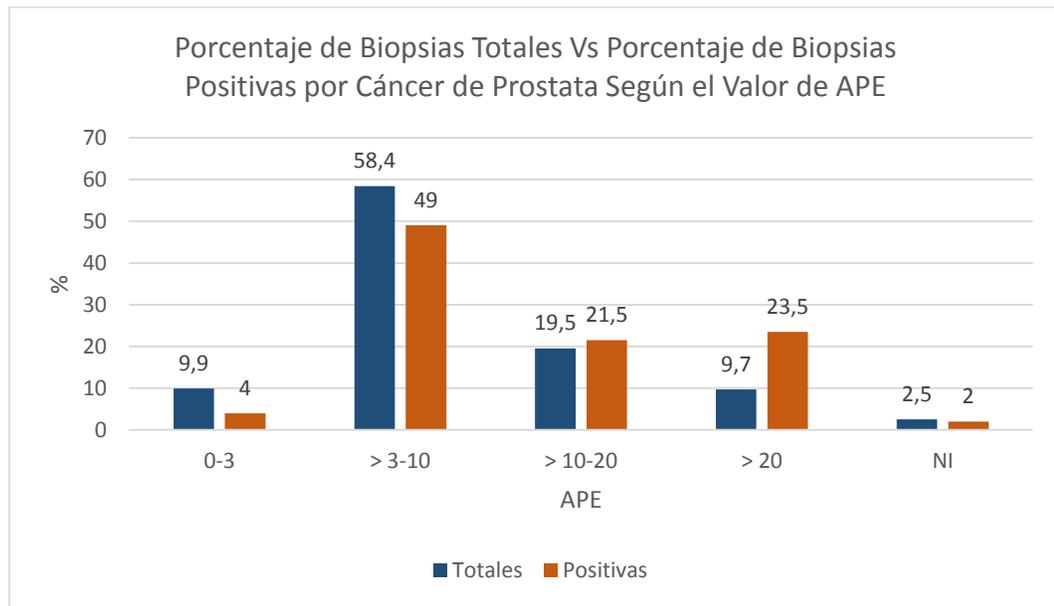


Figura 7 Porcentaje de Biopsias Totales Vs Porcentaje de Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata Según el Valor de APE

En cuanto al porcentaje de positividad se observa como aumenta conforme aumenta el valor de APE, dándose diferencias significativas entre el grupo con APE por debajo de 3 ng/dl y todos los demás grupos. De igual forma el grupo con APE por encima de 20 ng/dl también presenta diferencia significativa con los otros tres grupos, mientras que no existe diferencia entre el grupo de 3-10 ng/dl y el de 10-20 ng/dl (Figura 8).

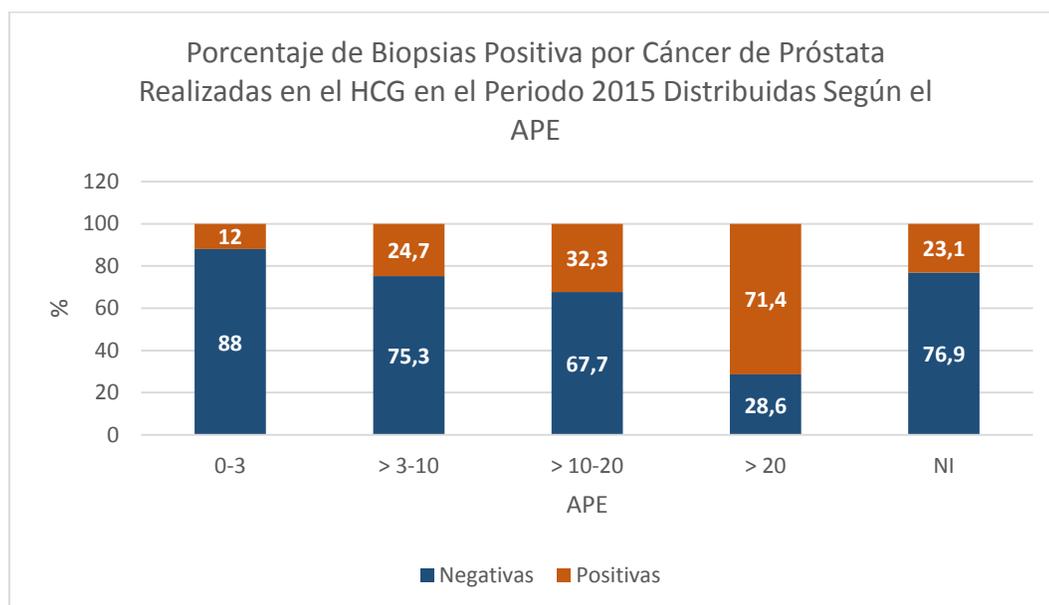


Figura 8 Porcentaje de Biopsias Positiva por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en el Periodo 2015 Distribuidas Según el APE

De los 507 pacientes 116 presentaba biopsias previas, siendo tres el mayor número de repeticiones y en el cual se incluían 7 pacientes, 26 presentaron dos biopsias previas y 83 pacientes únicamente una. El resultado que prevaleció en esas biopsias fue el de tejido benigno con 74 casos, seguido de NIP de alto grado (14), adenocarcinoma (13) y atipia (6) (Figura 9).

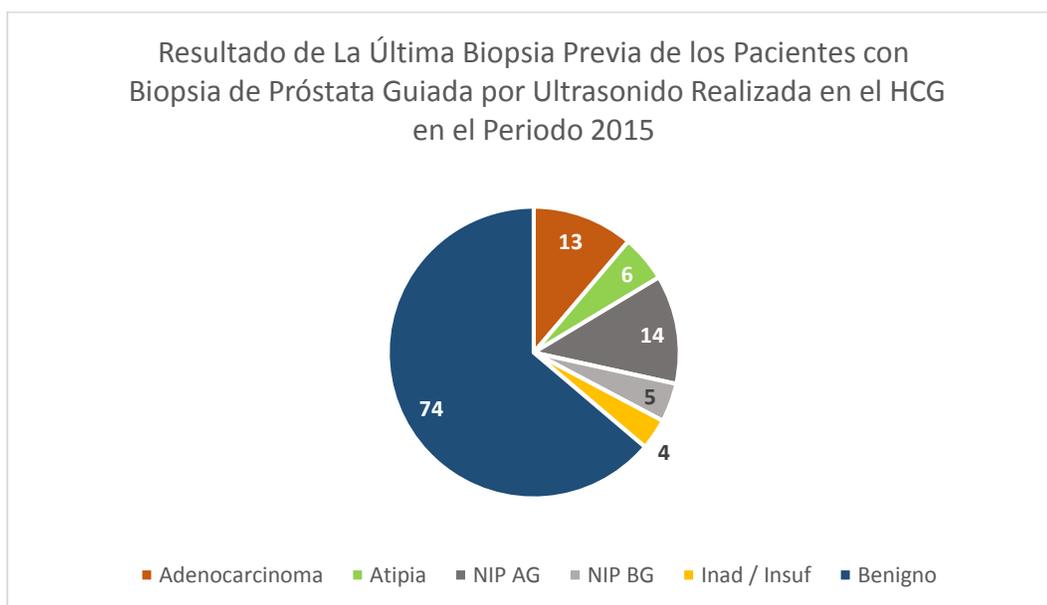


Figura 9 Resultado de La Última Biopsia Previa de los Pacientes con Biopsia de Próstata Guiada por Ultrasonido Realizada en el HCG en el Periodo 2015

En cuanto a la progresión a CaP, a pesar de no presentar significancia estadística, de las 99 biopsias posibles, fueron aquellas con lesiones premalignas las que presentaron mayor porcentaje de progresión, NIP de alto grado con 42,9% y atipia como 33,3%, mientras que lesiones de menor grado rondaron el 20% (Figura 10).

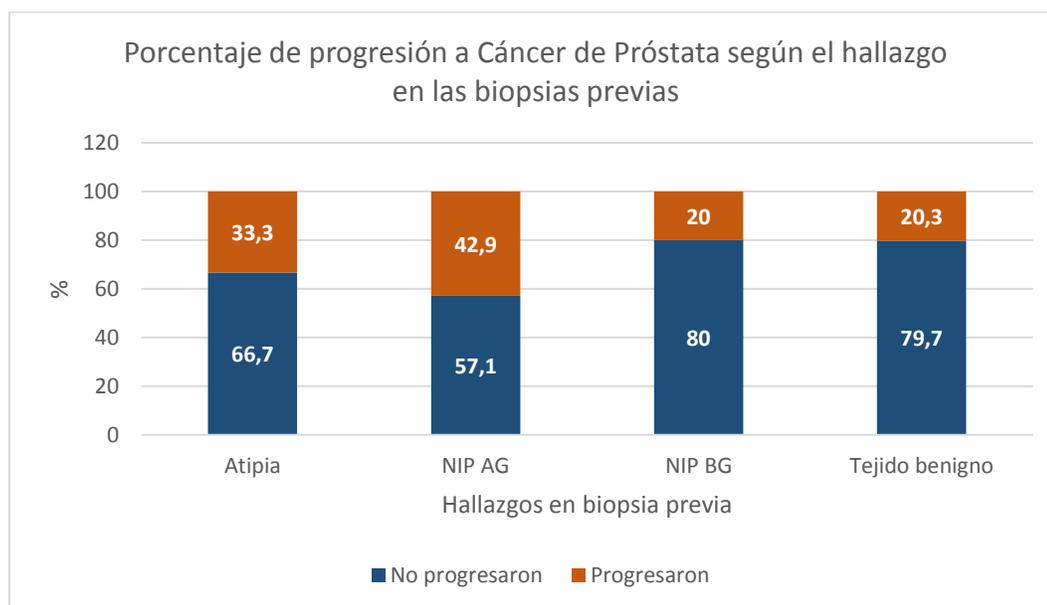


Figura 10 Porcentaje de progresión a Cáncer de Próstata según el hallazgo en las biopsias previas

En cuanto a la Sistema de Gradación de Gleason y los grupos de Epstein se observa como es el grupo 2 con valores de 3+4=7 según Gleason el que obtuvo un mayor porcentaje con 34,9%, seguido del grupo 1 con 27,5%, el grupo 3 de tercero con 21,5%, cuarto el grupo 4 con 12,1% y por último el grupo 5 con únicamente un 4% de la muestra (Tabla 4).

Distribución Según los Grupos de Epstein de las Biopsias de Próstata Guiadas por Ultrasonido Positivas por Cáncer de Próstata Realizadas en el HCG en el Periodo 2015		
Grupo (Gleason)	Total	Porcentaje (%)
1 (6)	41	27.5
2 (3+4)	52	34.9
3 (4+3)	32	21.5
4 (8)	18	12.1
5 (9-10)	6	4.0
Total	149	100

Tabla 4 Distribución Según Grupo Etario de las Biopsias de Próstata Guiadas por Ultrasonido Positivas por Cáncer de Próstata realizadas en el HCG en el Periodo 2015

Por último se analizaron las biopsias de pieza quirúrgica y se observó que un 43,2% de las mismas presentaban un valor en la escala de Gleason mayor al obtenido en la biopsia transrectal, mientras que 35,1 presentaban el mismo valor y únicamente el 18,9% un Gleason menor. Curiosamente una de las 37 biopsias de pieza quirúrgica presentó únicamente tejido benigno, sin evidencia de neoplasia (Figura 11).

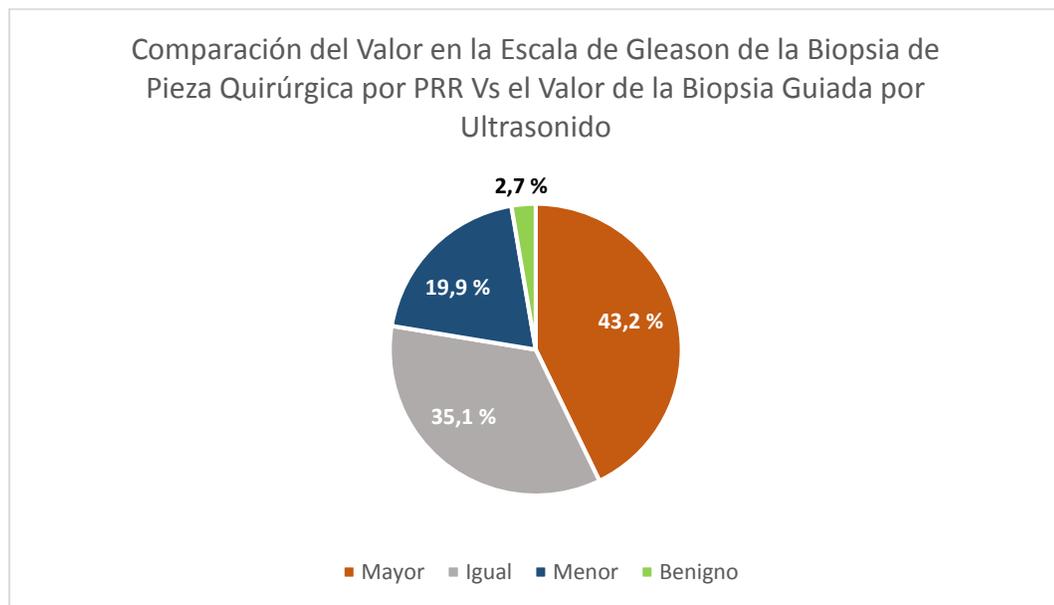


Figura 11 Comparación del Valor en La Escala de Gleason de la Biopsia de Pieza Quirúrgica por PRR Vs el Valor de la Biopsia Guiada por Ultrasonido

Conclusiones

- Se determinó que cerca de la 3era parte (29%) del total de pacientes presentaron una Biopsia Positiva por Cáncer de Próstata.
- Se observó que el porcentaje de positividad del grupo de Biopsias por Sextantes y Saturación fue del 30,4% y 25,5% respectivamente. Esta diferencia no fue significativa.
- Se observó que el Grupo Etario de los pacientes entre los 60-69 corresponde al grupo con mayor cantidad de Biopsias Transrectales de Próstata realizadas y además presento el mayor porcentaje de Biopsias Positivas por Cáncer de Próstata. Existe una diferencia significativa en el porcentaje de positividad entre grupo de 50-59 años vs grupo 60-69 y 70-79 años.
- El alto porcentaje de Biopsias Positivas en el Grupo de 40-49 años (40%) se encuentra en relación al número reducido de casos sometidos a Biopsia en este periodo de estudio.
- Se determinó que del total de Biopsias de Próstata llevadas a cabo por Tacto Rectal Sospechoso hasta el 40% de ellas se encontraron positivas por Cáncer de Próstata; mientras que del Grupo de pacientes con Tacto Rectal normal, únicamente un 15% de ellos presentaron Biopsia Positiva por Cáncer de Próstata, correspondiendo a una diferencia significativa.
- Mayoría de los pacientes evaluados pertenecen al grupo con APE con rango entre 3-10 ng/dl correspondiendo hasta el 58% del total de pacientes estudiados, así mismo se confirmó que a medida que aumentan los niveles de APE el porcentaje de Biopsias Positivas en cada grupo de riesgo también aumenta. Además se observó que al grupo perteneciente a un APE menor a 3 ng/dl únicamente el 12% de este grupo presento una Biopsia Positiva por Cáncer.
- De acuerdo a la Escala de Gleason y su distribución en los Grupos de Riesgo de Epstein, la mayoría de pacientes pertenecían a los Grupo 2 y 1 ; correspondiendo un 34.9% y 27.5% del total pacientes con Biopsia de Próstata Positiva respectivamente.
- Los pacientes con presencia de PIN Alto Grado y Atipia en las Biopsia Previas, fueron quienes presentaron un mayor porcentaje de progresión a Cáncer de Próstata.
- Se observa que la mayoría de Biopsia de Próstata (43%) presenta un sub estadiaje respecto a la Biopsia de los pacientes sometidos a Prostatectomía Radical Retropública

Bibliografía

1. Carter, H. et al (2013). Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. *The Journal of Urology*, 190(2), 419-426.
2. Chen, N., & Zhou, Q. (2016). The evolving Gleason grading system. *Chinese Journal of Cancer Research*, 28(1), 58-64.
3. Cicione, A. et al (2016). Metabolic syndrome diagnosis and widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia significantly increase prostate cancer risk: results from a multicenter biopsy study. *BMC Cancer*, 16(59).
4. Epstein, J., Feng, Z., Trock, B., & Pierorazio, P. (2012). Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *European Urology*, 61(5), 1019-1024.
5. Ergün, M., İslamoğlu, E., Yalçınkaya, S., Tokgöz, H., & Savaş, M. (2016). Does length of prostate biopsy cores have an impact on diagnosis of prostate cancer? *Turkish Journal of Urology*, 42(3), 130-3.
6. Erol, B. et al (2014). The cutoff level of free/total prostate specific antigen ratios in the diagnosis of prostate cancer: A validation study on a Turkish patient population in different age categories. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 30, 545-550.
7. Fang, D. (2015). Prevalence and Risk Factors of Prostate Cancer in Chinese Men with PSA 4–10 ng/mL Who Underwent TRUS-Guided Prostate Biopsy: The Utilization of PAMD Score. Hindawi Publishing Corporation.
8. Ghafoori, M., Velayati, M., Ghasabeh, MA., Shakiba, M., & Alavi, M. (2015). Prostate Biopsy Using Transrectal Ultrasonography; The Optimal Number of Cores Regarding Cancer Detection Rate and Complications. *Iran Journal of Radiology*, 12(2).
9. Gordetsky, J., & Epstein, J. (2016). Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagnostic Pathology*, 11(25).
10. Hwang, I., Kim, S., Cho, J., Lee, M., & Kim, S. (2016). The diagnostic ability of an additional midline peripheral zone biopsy in transrectal ultrasonography-guided 12-core prostate biopsy to detect midline prostate cancer. *Ultrasonography*, 35(1), 61-68.

11. Hwang, S., & Lee, H. (2014). The future perspectives in transrectal prostate ultrasound guided biopsy. *Prostate International*, 2(4), 153-160.
12. Kim, T. et al (2015). Multiple cores of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and any core of atypia on first biopsy are significant predictor for cancer detection at a repeat biopsy. *Korean Journal of Urology*, 56, 796-802.
13. Leal, J., Hamdy, F., & Wolstenholme, J. (2014). Estimating age and ethnic variation in the histological prevalence of prostate cancer to inform the impact of screening policies. *International Journal of Urology*, 21, 786-792.
14. Lee, D. et al (2015). Clinical features and prognosis of prostate cancer with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean Journal of Urology*, 56, 565-571.
15. Leone, A. et al (2015). Atypical Small Acinar Proliferation: Repeat Biopsy and Detection of High Grade Prostate Cancer. Hindawi Publishing Corporation.
16. Linder, B. (2013). Standard and saturation transrectal prostate biopsy techniques are equally accurate among prostate cancer active surveillance candidates. *International Journal of Urology*, 20, 860-864.
17. Nelson, A. et al (2013). Repeat Prostate Biopsy Strategies after Initial Negative Biopsy: Meta-Regression Comparing Cancer Detection of Transperineal, Transrectal Saturation and MRI Guided Biopsy. *PLoS ONE*, 8(2), e57480.
18. Nieto-Morales, M. et al (2014). El esquema de biopsia transrectal puede predecir la gradación histológica incorrecta del cáncer de próstata. *Radiología*, 56(4), 322-327.
19. Park, HG., Ko, OS., Kim, YG., & Park, JK. (2014). Efficacy of Repeated Transrectal Prostate Biopsy in Men Younger than 50 Years with an Elevated Prostate-Specific Antigen Concentration (>3.0 ng/mL): Risks and Benefits Based on Biopsy Results and Follow-up Status. *Korean Journal of Urology*, 55, 249-253.
20. Pereira, R. et al (2015). Gleason score and tumor laterality in radical prostatectomy and transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a comparative study. *Asian Journal of Andrology*, 17, 815-820.
21. Pierorazio, P., Walsh, P., Partin, A., & Epstein, J. (2013). Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU International*, 111(5), 753-760.

22. Scattoni, V. et al (2014). Repeated biopsy in the detection of prostate cancer: When and how many cores. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 86(4), 311-313.
23. Schröder, F. (2012). Landmarks in prostate cancer screening. *BJU International*, 1, 3-7.
24. Shakir, N. et al (2014). Identification of Threshold Prostate Specific Antigen Levels to Optimize the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer by Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Guided Biopsy. *The Journal of Urology*, 192(6), 1642-1648.
25. Tanaka, N. et al (2015). The optimal number of initial prostate biopsy cores in daily practice: a prospective study using the Nara Urological Research and Treatment Group nomogram. *BMC Research Notes*, 8.
26. Tei, H., Miyake, H., Harada, K., & Fujisawa, M. (2014). Detection of Significant Prostate Cancer According to Anatomical Areas of Sampling Cores Obtained with Transrectal Systematic 12-Core Biopsy. *Current Urology*, 8, 91-95.
27. Teoh, J. et al (2015). Prostate cancer detection upon transrectal ultrasound-guided biopsy in relation to digital rectal examination and prostate-specific antigen level: what to expect in the Chinese population? *Asian Journal of Andrology*, 17, 821-825.
28. Thompson, J. et al (2015). Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU International*, 115, 884-891.
29. Vickers, A. et al (2014). Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Medicine*, 12(26).
30. Wein, A., Kavoussi, L., Novick, A., Partin, A., & Peters, G. (2015). *Campbell-Walsh Urología* (10 ma ed.). Editorial Panamericana.
31. Castellanos et al (2011). Frecuencia de Complicaciones de Biopsia Transrectal Ecodirigida. *Revista Mexicana de Urologia*, 71(2): 81-86