

DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON UN MAYOR NÚMERO DE MUESTRAS TISULARES, OBTENIDAS POR BIOPSIA TRANSRECTAL GUIADA POR ECOGRAFÍA EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE BIOPSIA O REBIOPSIA , TENIENDO EN CUENTA EL PSA , TAMAÑO PROSTATICO Y HALLAZGOS ALTACTO RECTAL, EN PACIENTES QUE ASISTIERON AL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DE BOGOTÁ Y AL DISPENSARIO MEDICO GILBERTO ECHEVERRY MEJIA DEL EJERCITO NACIONAL DE COLOMBIA, DESDE JUNIO DE 2008 A JUNIO 2010.

**WILMER ALBERTO AGRESOTT
RESIDENTE IV UROLOGIA**

**ALVARO SHEK
RESIDENTE III UROLOGIA**

**TC MD WILLIAM QUIROGA MATAMOROS
JEFE SERVICIO UROLOGIA
TUTOR**

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
SERVICIO UROLOGIA**

**CODIGO DEL PROYECTO 2011-027
BOGOTÁ DICIEMBRE 2011**

TABLA DE CONTENIDO

	PAGINA
1. Resumen.	3
2. Introducción	3
3. Marco teórico.	3
4. Identificación y formulación del problema.	7
5. Justificación.	8
6. Objetivos.	8
6.1 General.	
6.2 Específicos.	
7. Hipótesis.	8
8. Materiales y métodos.	9
7.1 Tipo de estudio	9
7.2 Lugar	9
7.3 Población	9
7.4 Tamaño de la muestra	9
7.5 Lapso del estudio	9
7.6 Variables	9
7.6.1 cualitativos	9
7.6.2 cuantitativos	9
7.7 Técnicas y procedimientos	11
9. Cronograma.	14
10. Presupuesto.	15
11. Tabla recolección de datos	15
12. Aspectos éticos.	16
13. Resultados.	16
14. Discusión	17
15. Conclusiones	19
16. Bibliografía	27

1. RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el número de muestras (cores) en pacientes llevados a biopsia prostática depende de tres factores, ellos son: el valor del antígeno prostático específico (PSA), hallazgos en relación con el tacto rectal y el volumen prostático, con una proporción de positividad importante según el protocolo establecido en el Hospital Militar Central y el Dispensario Médico Gilberto Echeverry Mejía del Ejército Nacional de Colombia.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo desde junio de 2008 a junio 2010 con 480 pacientes que fueron llevados a biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía en el Hospital Militar Central de Bogotá y en el Dispensario Médico Gilberto Echeverry Mejía.

Resultados: Encontramos un aumento en la proporción de positividad para el diagnóstico de cáncer de próstata, con el protocolo descrito en este trabajo de investigación y adicionalmente mostramos una disminución importante en el número de complicaciones como son infección de vías urinarias o sepsis secundaria a procedimiento.

2. INTRODUCCIÓN

El estudio pretende demostrar que la biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía realizada con el protocolo del Hospital Militar Central de Bogotá y del Dispensario Gilberto Echeverry Mejía del Ejército Nacional de Colombia en Bogotá; que establece la toma de 12 muestras de la zona periférica en paciente llevados a primer set de biopsias y 4 cuatro muestras adicionales de la zona centro-transicional, se asocia a un aumento importante en la proporción de positividad para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes de estas instituciones con sospecha de cáncer de próstata, tomando como parámetros el tacto rectal anormal, antígeno prostático específico elevado y aumento en la velocidad del antígeno prostático específico.

3. MARCO TEÓRICO

La biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía es el método diagnóstico actual considerado como el de elección para el diagnóstico del cáncer de próstata (1-2). Con el advenimiento del Antígeno Prostático Específico hacia la década de los 80 y su asociación con el tacto rectal anormal se dió un aumento importante en el número de biopsias prostáticas realizadas y así mismo a un incremento en el número de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en estadios tempranos (2-3).

El advenimiento de la ecografía transrectal ha revolucionado las técnicas de toma de biopsias de próstata y ha incrementado de manera importante la seguridad diagnóstica de la biopsia. Con más de 175000 nuevos casos de cáncer de próstata diagnosticados cada año (4) y aún muchos más casos de

biopsias que descartan la presencia de carcinoma, la ecografía más biopsia transrectal de próstata ha llegado a ser un procedimiento comúnmente realizado en la práctica urológica.

La técnica de toma biopsia transrectal por sextantes introducida por Hodge (1989) (5), es el método mundialmente más aceptado para la toma de las biopsias y consiste en tomar seis muestras tisulares de la próstata, con especímenes obtenidos desde la base, porción media y ápex en planos parasagitales de manera bilateral. La proporción de falsos negativos en biopsias por sextantes ha sido reportada en rangos que fluctúan desde el 15 hasta el 31% (6). Este porcentaje no despreciable en reporte de falsos negativos parece deberse además del poco número de cores, a una muy baja cantidad de muestras tomadas de la zona periférica de la próstata donde como se sabe se desarrollan entre el 70 y 80% de los adenocarcinomas de próstata (7). De esta manera se desarrollaron modificaciones al método de toma de biopsias por sextantes realizando toma de las mismas de áreas más laterales.

Múltiples estudios in vivo han revelado que el número incrementado de biopsias de próstata aumentan la probabilidad de detección de cáncer de próstata. Eskew, Chan y colaboradores encontraron que el incremento en el número de biopsias de próstata a través de las técnicas de biopsia extendida, no incrementa la detección de tumores potencialmente insignificantes y parece detectar cánceres en estadios tempranos (7-8). De esta manera se diseñaron protocolos donde se incrementa el número de biopsias así como algunas modificaciones para la toma de las mismas como los cambios en la dirección y trayectoria de las agujas, pasando por dos tomas consecutivas de biopsias por sextantes en único set, hasta técnicas de toma de biopsias por saturación en pacientes con indicación persistente de biopsia y con reportes previos negativos para malignidad (9).

A través del tiempo se ha determinado una clara relación entre el tacto rectal, el valor del PSA y la ecografía transrectal con el cáncer de próstata (10). El valor predictivo positivo de varias combinaciones de procedimientos diagnósticos usados en poblaciones de tamización para cáncer de próstata fluctúa entre el 20 al 80% (11). Si un resultado de las tres modalidades anotadas es anormal, la posibilidad de obtener una biopsia positiva va del 6 al 25%, con dos anormalidades el porcentaje fluctúa entre 16 y 60% y si las tres modalidades son positivas el valor estará entre 56 y 72% (12)

En los países escandinavos, y quizás solamente allá, la aspiración con aguja fina guiada digitalmente ha permitido el diagnóstico y clasificación citológica de este tipo de tumores con mínimas complicaciones (13). Sin embargo este método requiere un especial entrenamiento en la lectura de tales citologías para adquirir resultados reproducibles.

El número de biopsias requerido para la detección óptima de cáncer de próstata es controversial. Muchos estudios han examinado la tasa de detección con más muestras obtenidas durante la primera biopsia. Casi todos han mostrado una más alta detección de cáncer en comparación con la técnica por sextantes tradicional descrita por Hodge. Eskew y colaboradores, por ejemplo, demostraron que la toma de biopsias de cinco determinadas regiones con protocolos de 13 a 18 muestras, incrementó la tasa de detección en hasta 35% cuando se comparó con la técnica estándar de biopsias por sextantes del lóbulo medio (12-14).

Los estudios claramente han demostrado que la zona de transición no debe ser el área donde sean dirigidas durante el primer set de biopsias debido a la muy baja tasa de detección de cáncer, la cual es tan baja como del 2% o menos (15).

La gran mayoría de los cánceres detectados por fuera de la zona periférica se encontraron en la zona lateral y en la porción más distante del lóbulo medio, la cual es un área bien estudiada por la técnica por sextantes.

Si el primer set de biopsias de próstata es negativo, las biopsias repetidas deben ser recomendadas. En el segundo set de biopsias la tasa de detección fluctúa del 10 al 35%. En los casos donde la Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) o proliferación atípica de acinos (ASAP) está presente, del 50 al 100% de estas próstatas albergan cáncer y por lo tanto la rebiopsia está indicada (16).

Djavan y colaboradores encontraron que dos sets de biopsias detectan la mayoría de cánceres de próstata clínicamente significativos. Aún en nuestros días, la estrategia más adecuada para la realización y toma de las biopsias está por definirse (17).

La biopsia prostática es considerada un procedimiento seguro, sin embargo entre el 64 y el 78% de los pacientes puede experimentar por lo menos una complicación menor. Ésta tasa elevada de complicaciones menores se debe comentar con los pacientes y quedar consignado en el consentimiento informado (18-19).

Dentro de las principales complicaciones relacionadas con la realización de la biopsia transrectal de próstata se encuentra la infección. La complicación más grave de la biopsia prostática es la sepsis bacteriana. Incluso con las profilaxis antibióticas más intensivas se producen complicaciones infecciosas en una pequeña proporción de pacientes. La clave para evitar la morbilidad mayor es el reconocimiento y la intervención tempranos. La tasa de bacteriuria oscila entre 20 y 53%, y la de bacteremia entre el 16 y 73%, pero estas suelen ser asintomáticas (18-20)

Las infecciones sintomáticas se deben con mayor frecuencia a E. coli, seguidas por Enterococos, Klebsiella, Bacteroides fragiles, y Clostridium. Incluso existen reportes de sepsis y muerte por anaerobios relacionados con este tipo de procedimientos transrectales (21).

La complicación más frecuente después de la biopsia prostática es el sangrado, principalmente la hematuria que aunque no suele poner en peligro la vida de los pacientes, si puede ser muy alarmante para los mismos. El 50% de los pacientes persiste con hematuria hasta 7 días después de la realización de la prueba. La hematospermia se presenta en aproximadamente el 30% de los casos (22). La hematoquezia es leve y resuelve fácilmente.

La retención urinaria se presenta en el 1 a 2 % de los pacientes y generalmente se resuelve fácil mediante el cateterismo uretral (22). Hasta el 10% de los pacientes refiere algún tipo de molestia durante la micción posterior a la biopsia y se conoce que los pacientes con puntuaciones de la escala de síntomas de la AUA más elevada antes de la biopsia, tiene mayor probabilidad de experimentarlos e incluso de desarrollar obstrucción urinaria aguda (23).

La reacción vasovagal relacionada con ansiedad por la realización de la misma produce vasodilatación y disminución de la perfusión. Existen reportes de reacciones vagales hasta en el 8% de los pacientes, y algo más del 5% tuvo un episodio moderado definido como presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, diaforesis y bradicardia (23). Su manejo requiere de la colocación del paciente en posición de Trendelenburg, puede ser incluso necesaria la infusión de líquidos IV, descartar hipoglicemias se convierte también en un punto importante (20).

Dentro de las precauciones que se deben tener con los pacientes, se debe indagar acerca de la presencia de implantes, enfermedad cardiaca valvular y alergias. Es importante anotar que las infecciones urinarias resueltas no aumentan el riesgo de complicaciones, así como tampoco los síntomas de obstrucción miccional, la hiperplasia prostática o las biopsias de próstata repetidas, tampoco el dolor durante las biopsias, la hematuria pos biopsia o la presencia de cáncer. Los pacientes no circuncidados pueden correr mayor riesgo de bacteremia. También existe relación entre la edad del paciente y la bacteriuria pos procedimiento.

Se debe recomendar a los pacientes suspender el uso de ácido acetilsalicílico u otro tipo de aines 10 días antes del procedimiento, sin embargo de acuerdo con la revisión de la literatura se considera que el consumo de este tipo de medicamentos no es por sí solo una contraindicación para la realización del procedimiento. Diferente opinión merece el consumo de cumarínicos los cuales sí se deben suspender antes del procedimiento y en nuestra institución cuando es requerido se hospitaliza el paciente para revertir la anticoagulación con warfarina a través de la suspensión de la misma y se inicia desde ese mismo momento tratamiento con heparinas de bajo peso molecular a dosis plenas de anticoagulación, las cuales se suspenden 12 horas previas al procedimiento y se reinician 12 a 24 horas después del mismo, conjuntamente con warfarina y recibiendo la heparina de bajo peso molecular durante tres días posteriores a la realización de la biopsia, buscando modular el efecto procoagulante que puede tener el inicio del consumo de warfarina a través de la inhibición de las proteínas C y S (18-24).

No sobra anotar que dentro de los requisitos que se tienen para este tipo de procedimiento están el de tener un urocultivo negativo para crecimiento bacteriano reciente.

Debido al número incrementado de hombres que se someten a biopsias de próstata y muchos de ellos a biopsias repetidas, la necesidad de encontrar alguna forma de analgesia ha llegado a ser más evidente en la práctica clínica. De los varios métodos examinados, el uso de inyecciones periprostáticas con anestésicos locales combina alta eficacia con fácil aplicación y bajas tasas de complicaciones. De 23 estudios, 20 han mostrado adecuada eficacia cuando se compara con el placebo o gel intrarrectal con anestésico local.

4. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA

Dada la baja proporción de positividad para el diagnóstico de cáncer de próstata de los diferentes protocolos utilizados en nuestra institución y en otros centros, como se muestra en un único estudio realizado en el Hospital Militar por los Drs. Gutiérrez, Gómez, Velásquez y Quiroga; el cual se titula "Tacto rectal, PSA y ecografía transrectal; un importante acercamiento al diagnóstico del cáncer de próstata y publicado en Septiembre de 1999 en la revista de la Sociedad Colombiana de Urología. Este trabajo determinó la eficacia de la ecografía transrectal de próstata con biopsia ecodirigida en el diagnóstico del cáncer de próstata dentro de la población colombiana, correlacionándola con el APE, el examen digital rectal y la densidad del PSA.

Este trabajo se desarrolló durante los meses de Mayo de 1995 hasta Marzo de 1997 y de los 500 pacientes biopsiados se diagnosticó adenocarcinoma de la próstata en 83 de ellos, lo que se traduce en un 16.6% de positividad para el primer set de biopsias de próstata transrectales guiados por ecografía en este número de pacientes pertenecientes al servicio de Urología del Hospital Militar Central, aunado a un considerable número de complicaciones importantes, con casos específicos de mortalidad asociada al procedimiento, se decidió en el servicio de urología del Hospital Militar Central de Bogotá, realizar una revisión de la literatura y en base a la evidencia actual establecer un nuevo protocolo para la toma de biopsias con el fin de aumentar la proporción de positividad del procedimiento y disminuir el número de complicaciones.

5. JUSTIFICACION

Dada la incidencia de cáncer de próstata en nuestro país, la realización de esta investigación resulta interesante dado que al aumentar la proporción de positividad de la biopsia prostática se disminuirá tanto el número de falsos negativos de la prueba como el número de biopsias necesarias para el diagnóstico de cáncer de próstata, comparando esto con los datos aportados por la literatura.

De igual manera pretendemos reafirmar la utilidad y factibilidad de este protocolo ya que se disminuirán los costos y los riesgos para el paciente, con la realización de múltiples procedimientos.

6. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Determinar la proporción de positividad y el porcentaje de infección secundario a la biopsia de próstata guiada por ecografía cuando se realiza el protocolo para la toma de la misma, establecido en el HOSPITAL MILITAR CENTRAL DE BOGOTA Y EL DISPENSARIO GILBERTO ECHEVERRY MEJIA DEL EJERCITO NACIONAL DE COLOMBIA, en la ciudad de Bogotá, durante el periodo de junio de 2008 a junio de 2010.

5.2. Objetivos secundarios

Caracterizar la proporción de positividad del grupo de pacientes sometidos a biopsias en el servicio de Urología del Hospital Militar Central, con resultados de la biopsia prostáticas positivos o negativos para cáncer de próstata.

Determinar las principales complicaciones secundarias a la realización del procedimiento en este grupo de pacientes.

Estimar el porcentaje de biopsias de próstata que son diagnósticas en términos de material suficiente y calidad de la muestra para lectura por patólogo.

7. HIPOTESIS

El aumento del número de muestras en la biopsia prostática, se asocia a un incremento en la proporción de positividad para el diagnóstico de cáncer de próstata, sin que se aumenten las complicaciones asociadas a dicho procedimiento

8. MATERIALES Y METODOS

7.1. Tipo de estudio:

Estudio observacional descriptivo.

7.2. Lugar

El estudio se realizazó en el Hospital Militar Central de Bogotá y el Dispensario Gilberto Echeverry Mejía del Ejercito Nacional de Colombia, en Bogotá.

7.3. Población

- Criterios de inclusión :

Pacientes masculinos a quienes se les realizó biopsia prostática con el nuevo protocolo.

- Criterios de exclusión:

Pacientes sin datos clínicos ni paraclínicos para establecer sospecha de padecer cáncer de próstata.

7.4. Tamaño de la muestra: todos los pacientes que cumplieron con criterios de inclusión, estudiando 480 pacientes del Hospital Militar Central y del Dispensario Médico Gilberto Echeverry Mejía del Ejercito de Colombia, que fueron llevados a realización de biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía.

7.5. Lapso de estudio

Paciente que fueron llevados a biopsia prostática entre junio de 2008 a junio de 2010.

7.6. Variables

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Valor de PSA	El valor del PSA, que es una proteína tomada en sangre se da dependiendo de la edad con unidades de nanogramos (ng) / mililitro (mL), tomando como referencia sus valores, en aumentos específicos de esta	Cuantitativa Razón

	proteína, sugiere enfermedad neoplásica prostática.	
Hallazgos al tacto rectal	El examen digital de la próstata, da la oportunidad de encontrar hallazgos anormales (nódulos , aumento en la consistencia) , que sugieren patología prostática.	Cualitativa nominal
Clasificación Gleason	Escala histológica de diferenciación glandular en cáncer de próstata	Cualitativa Ordinal
Velocidad de PSA	Este valor establece el comportamiento del PSA en un año, si se encuentra un aumento de la concentración de PSA > a 0,75 ng/ml en un año, este valor se considera significativo y el paciente debe ser llevado a biopsia prostática.	Cualitativo Ordinal

Clasificación de Gleason: escala histológica de diferenciación glandular en cáncer de próstata. El procedimiento consiste en seleccionar dos zonas de la muestra y asignar a cada una de ellas un número del 1 al 5. El 1 corresponde a un tumor bien diferenciado y por lo tanto poco agresivo y el 5 a un tumor escasamente diferenciado. Los valores comprendidos entre el 2 y el 4 se asignan a grados de diferenciación intermedia.

Posteriormente se suman los cifras obtenidas en las dos zonas y se obtiene un número comprendido entre el 2 y el 10. Este valor es la escala de Gleason.

Los resultados posibles son:

- Escala de Gleason entre 2 y 4: Cáncer de próstata con escasa agresividad, crecimiento lento y por lo tanto de mejor pronóstico.
- Escala de Gleason entre 5 y 7: Cáncer de próstata con agresividad intermedia.
- Escala de Gleason entre 8 y 10: Cáncer de próstata de alta agresividad, y peor pronóstico

Valor de PSA: el valor del antígeno prostático que es una proteína tomada en sangre se da dependiendo de la edad con unidades de nanogramos (ng) / mililitro (mL), así :

40 a 49 años : de 0 a 2,5 ng/mL

50 a 59 años : de 0 a 3,5 ng/mL

60 a 69 años : de 0 a 4,5 ng/mL

>70años : de 0 a 6,5 ng/mL

Cualquier valor por encima de estos rangos es considerado anormal y el paciente debe ser llevado a biopsia prostática.

7.7 Protocolo para realización de biopsia prostática:

Las biopsias prostáticas fueron realizadas en el Hospital Militar Central de Bogotá y en el dispensario del Ejército Gilberto Echeverri, todos los pacientes presentaron en la consulta antes del procedimiento negativo y al momento del mismo debería tener menos de un mes, así mismo todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para realización del procedimiento.

El paciente antes del procedimiento realizó preparación intestinal con dieta clara y aplicación de 2 enemas transrectales; uno 5pm y otro 9 pm el día anterior a la realización de la biopsia.

La mayoría de los pacientes recibieron 2 esquemas de profilaxis inicialmente ciprofloxacina- metronidazol o cefalexina amikacina.

ANESTESIA LOCAL: XILOCAINA JALEA AL 2% .

MEDIDAS ECOGRAFICAS.

NUMEROS DE MUESTRAS EN LA BIOPSIAS

TACTO RECTAL	
TACTO RECTAL NORMAL	12 MUESTRAS
TACTO RECTAL ANORMAL	6 MUESTRAS
ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO	
PSA ≤ 4 ng/ml	***
PSA 4 - 10 ng/ml	12 MUESTRAS
PSA ≥ 10 - 20 ng/ ml	6 MUESTRAS
PSA ≥ 20 ng/ml	6 MUESTRAS
VOLUMEN PROSTATICO	
55 cc	6 MUESTRAS
≥ 55 cc	12 MUESTRAS

Próstata grande ≥ a 55 cc, próstata pequeña < a 55 cc .

*** La indicación de la biopsia está dada por el aumento de la velocidad del PSA o por tacto anormal.

NUMERO DE MUESTRAS SEGÚN LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS:

- 6 muestras - PSA > 10 ng/ml.
 - TR anormal.
 - Volumetría prostática < 55 cc.
- 12 muestras - PSA < 10 ng/ml.
 - TR normal.
 - Volumetría prostática > 55cc

Cuando existen criterios de los 2 grupos, prima el mayor número de los mismos para la toma de un número determinado de muestras.

En re-biopsias: Se toman 4 muestras adicionales de la zona centro transicional

RE-BIOPSIAS: SE ADICIONAN MUESTRAS DE LA ZONA CENTRO TRANSICIONAL Y MEDINAS

En cuanto al instrumental que se utiliza para la realización de la biopsia tanto transrectal como transperineal es un dispositivo accionado a un resorte o pistola para biopsia, el cual se diseño originalmente para realización de biopsias renales. Estas pistolas para biopsia toman muestras de tejido con una aguja tipo Tru - Cut ® en una fracción de segundo, sin las molestias de la manipulación o la hemorragia observada en el tejido obtenido de manera manual. Las agujas de biopsia suelen ser de calibre 18 gauge con puntas en las que se les han grabado pequeñas salientes para que sean más ecogénicas.

Las imágenes de la ecografía transrectal se deben superponer con una trayectoria que corresponda al recorrido anticipado de la aguja. La pistola de biopsia avanza la aguja 0,5 cm y toma una muestra de los siguientes 1,5 cm de tejido, con la punta que se extiende 0,5 cm más allá del área biopsiada.

El espécimen de la biopsia fijado en formol es enviado a patología, donde es deshidratado, aclarado e incluido en parafina para los cortes histológicos. Posteriormente es coloreado. Si es necesario se realiza inmunohistoquímica con el fin de aclarar patología tumoral.

El diagnóstico del carcinoma prostático se realiza sobre la base de criterios histológicos incluyendo características arquitecturales y citológicas apoyados en estudios de inmunohistoquímica (citokeratina de alto peso 34BE12 , P63 y AMACR) en los casos en los que se requiera confirmación . También es importante tener en cuenta informar el compromiso de acuerdo con el porcentaje comprometido o el número de fragmentos comprometidos así:.

1. **Arquitectura:** Es el criterio principal para el diagnóstico de carcinoma de próstata. La arquitectura lobular normal se altera en el carcinoma. Las principales anomalías arquitecturales:
 - Glándulas pequeñas aglomeradas
 - Glándulas cribiformes anormales fusionadas
 - Glándulas invadiendo el estroma fibromuscular
 - Invasión perineural

2. **Citología:** Las características citológicas son importantes, sumadas a las alteraciones arquitecturales. Las principales alteraciones son :
Pérdida de la capa basal. Esta impresión histológica debe ser confirmada con ausencia de reactividad para citokeratina de alto peso 34BE12 y P63.
 - Núcleo atípico grande, con incremento de la relación núcleo/ citoplasma.
 - Nucléolo prominente en la mayoría de estas células
 - Nucléolos múltiples dispuestos cerca de la membrana nuclear.
 - Tinción citoplasmática para AMACR en glándulas neoplásicas citológica y arquitecturalmente como soporte del diagnóstico de carcinoma.

3. **Graduación:** El sistema de graduación de Gleason fue desarrollado por Donald Gleason y sus colegas en 1960-1970, y es ahora internacionalmente aceptado por su extensa validación clínica. Los principios básicos de la graduación de Gleason son:
 - Se basa en la evaluación de los patrones de carcinoma (arquitectura en campos de bajo poder – 4x a 10 x-) .
 - El puntaje del Gleason es la suma de los dos (2) patrones principales.
 - Cuando todo el tumor presenta un solo patrón, se duplica el número del patrón.
 - patrón terciario: denota la presencia de unos pequeños focos de un tercer patrón, si el foco es de bajo grado se excluye del score gleason. Sin embargo si el tercer patrón es 4 y especialmente 5, tiene un impacto negativo en el pronóstico.
 - El nuevo consenso ISUP/ WHO sugiere que en muestras de biopsias con un patrón terciario 4 o 5, el score Gleason debe ser adicionado al patrón principal por volumen (patrón primario), sumado al patrón de más alto grado independiente de su volumen con respecto a este último.

INTERPRETACIÓN DE LA BIOPSIA

- Se considera insatisfactoria si en el material examinado no se observan glándulas o estroma, observar únicamente estroma puede indicar un nódulo hiperplásico estromal y se considera en tal caso una muestra satisfactoria.

- Es importante para una adecuada interpretación realizar de manera estandarizada cada uno de los pasos del procesamiento evitando artificios que puedan interferir en una mal interpretación o sobre diagnóstico así como la no posibilidad de valoración del material.
- Se debe considerar que el diagnóstico de cáncer es limitado en material de biopsias, aun con el uso de técnicas de apoyo como la inmunohistoquímica.
- Es importante la correlación con hallazgos clínicos y paraclínicos para una óptima interpretación del material de biopsia.

PROCEDIMIENTO PARA LA RECUPERACION DE LA INFORMACION

Para la recuperación de la información se revisaran las historias clínicas y se registrarán los datos en una base de datos de todos los pacientes a los que se les realizó biopsia prostática desde el momento en que se estipuló el nuevo protocolo para la toma de biopsias prostáticas en nuestra institución (julio 2008) y se determinaran subsecuentemente las variables del estudio.

PLAN DE ANALISIS

Las variables cuantitativas serán resumidas con medias aritméticas, como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión, las variables cualitativas serán resumidas como proporciones.

9. CRONOGRAMA

ELABORACION DE PROTOCOLO	PERIODO EN MESES		
	0 A 4	5	6 A 7
RECOLECCION DE LA INFORMACION	X		
EVALUACION DE HALLAZGOS ADQUIRIDOS		X	
ANALISIS DE DATOS ADQUIRIDOS			X

Los días de realización de la búsqueda de las historias clínicas, fueron de Hospital Militar Central y Dispensario Gilberto Echeverri Mejía en Bogotá. Durante aproximadamente 7 meses se realizó la recolección de la muestra.

10. PRESUPUESTO

INVESTIGADOR	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	TIEMPO DEDICACION	SALARIO MES
WILMER ALBERTO AGRESOTT	INVESTIGADOR	5 HORAS SEMANALES	7MESES	0
ALVARO SHEK	INVESTIGADOR	6 HORAS SEMANALES	7MESES	0
WILLIAM QUIROGA	TUTOR	3 HORAS	7MESES	0

	APORTADO POR INVESTIGADOR	OTRAS FUENTES DE INGRESO
<i>PERSONAL</i>	\$7.000.000	\$0
<i>MATERIALES</i>	\$200.000	\$0
<i>EQUIPO</i>	\$0	\$0
<i>TOTAL</i>	\$7.200.000	\$0

El Hospital Militar Central y la Universidad Militar Nueva Granada, no asumirán ningún gasto, todos serán asumidos por los investigadores.

11. TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

<u>FECHA BIOPSIA</u>	-----
<u>HISTORIA CLINICA</u>	-----
<u>NOMBRE PACIENTE</u>	-----
<u>EDAD</u>	-----
<u>PSA</u>	-----
<u>TR ANORMAL</u>	-----
<u>TR NORMAL</u>	-----
<u>RESULTADO PATOLOGIA</u>	-----
<u>COMPLICACIONES</u>	-----
<u>PROFILAXIS ANTIBIOTICA</u>	-----

12. ASPECTO ETICOS

Según lo establecido en la resolución N° 008430 del 4 de octubre de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, éticas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se tuvo en cuenta desde el punto de vista ético en la utilización de este tipo de protocolo en pacientes masculinos a quienes se les realizó biopsia prostática transrectal con el nuevo protocolo previamente descrito; el beneficio que le va a traer a este tipo de población un protocolo para el método diagnóstico de cáncer de próstata y establecerlo a nivel institucional, ya que previamente el que se utilizaba no tenía en cuenta los procedimientos previos, sin tomar en cuenta la zona centrotransicional como posible sitio de génesis tumoral, además de la tasa de positividad para cáncer de próstata la cual es mayor que la descrita en la literatura médica mundial.

Siendo este un tipo de estudio retrospectivo para la evaluación de la proporción de positividad de una prueba diagnóstica, donde no hubo intervencionismo alguno, se debe aclarar que este protocolo de investigación no expuso a los pacientes estudiados a riesgo alguno.

Teniendo en cuenta que la información adquirida fue por medio de la revisión sistemática de las historias clínicas de pacientes llevados a biopsia prostática, se tomó como identificación del paciente su número de cédula de ciudadanía, sin apuntar nombre del paciente, numerando los individuos del 1 al 480 en la tabla final de datos, procurando así mantener la mayor confidencialidad de la identidad de los pacientes estudiados en este trabajo retrospectivo.

13. RESULTADOS

Se estudiaron 480 pacientes masculinos a los que se les realizó biopsia transrectal de próstata guiada por ecografía en el Hospital Militar Central de Bogotá y en el Dispensario Médico Gilberto Echeverry Mejía del Ejército Nacional de Colombia.

El promedio de edad de los pacientes es de 65,3 años (rango de edad 48-83 años) (DE 5,89) (gráfico1), el valor promedio de PSA para los pacientes estudiados es de 4,1 ng/ml (0,25-150) DE 31,6. El tamaño promedio próstata del grupo estudiado es de 37,59 cc (DE 16,71) La principal indicación para la realización de biopsia transrectal de próstata fue el PSA elevado en un 63,4% de los pacientes (tabla 3). El 81% de los pacientes fueron llevados al primer set de biopsias. El 85% recibió profilaxis con el esquema amikacina-cefalexina.

Del grupo de la población, 92 pacientes tenían previamente una o más biopsias. La proporción de positividad para pacientes llevados a primer set de biopsias es de 35,8%, y para pacientes con rebiopsias es de 31,8%. En los pacientes que fueron llevados a biopsia transrectal de próstata que tenían como indicación PSA elevado, esta fue del 32% (ver tabla 4 con datos según valor de PSA), en pacientes con tacto rectal anormal la proporción de positividad fue del 46,3%; cuando se encuentra PSA elevado y tacto rectal anormal la proporción de positividad de la prueba aumenta hasta un 89%.

En pacientes con PSA > 10 ng/ml, tacto rectal anormal y volumetría prostática < de 55 cc, la toma de 6 muestras en la biopsia prostática es suficiente para lograr una proporción de positividad alta (gráficos 2, 3 y 4). Cuando establecimos la correlación entre pacientes con tacto rectal normal, volumetría prostática > a 55 cc, y variaciones del PSA (mayor y menor de 10 ng/ml), la proporción de positividad fue 35,4 y 21% respectivamente con la toma de 12 muestras (gráfico 5). Cuando se estableció la correlación entre pacientes con PSA elevado, volumetría prostática > 55 cc con hallazgos del tacto rectal (normal y anormal), la tasa de positividad fue de 11 y 89% respectivamente (grafica 5), con la toma de 6 muestras, y para pacientes con PSA normal, tacto rectal normal con respecto a la volumetría prostática (próstata pequeña o grande) la tasa de positividad fue 18 y 30% respectivamente con la toma de 12 muestras (gráfico 7). La toma de 16 muestras en pacientes con rebiopsias y con PSA > 10 ng/ml tacto rectal anormal y volumetría prostática < a 55 cc muestra una proporción de positividad del 34, 43 y 19% respectivamente. Las complicaciones tipo infeccioso asociadas al procedimiento se presentaron en 21 pacientes (4,3%). La mayoría de complicaciones de este tipo (3,8%) se presentó en los pacientes que recibieron profilaxis con ciprofloxacina-metronidazol, el restante 0,5% de complicaciones se presentaron en pacientes que recibieron profilaxis con el esquema amikacina-cefalexina. Un paciente presentó sepsis, dos pacientes se presentaron en contexto clínico de bacteremia, y el resto presentó infección de vía urinaria. El 52% de las complicaciones se presentaron cuando se tomaron entre 12 y 16 muestras el 48% restante de las complicaciones se presentaron en pacientes a los cuales se les tomaron 6 muestras.

17. DISCUSION

La biopsia transrectal de la próstata es un procedimiento indispensable para el diagnóstico cuando existe sospecha de cáncer de próstata en pacientes con antígeno prostático específico (APE) elevado para la edad (1), examen digital rectal anormal o incremento en la velocidad del APE en más de 0,75 ng/ml por año (2).

En el Hospital Militar Central y en el Dispensario Médico Gilberto Echeverry Mejía del Ejército Nacional de Colombia, y dado el importante número de pacientes con esta patología, la realización de biopsias de próstata por vía transrectal es el procedimiento ordenado cuando existe la sospecha de cáncer, de esta manera se realiza una revisión exhaustiva de la literatura y se implanta un nuevo protocolo que permite un aumento importante de la sensibilidad de la biopsia prostática con rangos favorables de seguridad.

Múltiples estudios *in vivo* han revelado que el número incrementado de biopsias de próstata aumenta la probabilidad de detección de cáncer (3). Eskew, Chan y colaboradores encontraron que el incremento en el número de biopsias de próstata a través de las técnicas de biopsia extendida no incrementa la detección de tumores potencialmente insignificantes y parece detectar cánceres en estadios tempranos (4-5). De esta manera se diseñaron protocolos donde se incrementa el número de biopsias así como algunas modificaciones para la toma de las mismas como los cambios en la dirección y

trayectoria de las agujas, pasando por dos tomas consecutivas de biopsias por sextantes en único set (6), hasta técnicas de toma de biopsias por saturación en pacientes con indicación persistente de biopsia y con reportes previos negativos para malignidad (7).

El número de biopsias requerido para la detección óptima de cáncer de próstata es controversial (8). Muchos estudios han examinado la tasa de detección con más muestras obtenidas durante la primera biopsia (9). Casi todos han mostrado una más alta detección de cáncer en comparación con la técnica por sextantes estándar descrita por Hodge. Eskew y colaboradores, por ejemplo, demostraron que la toma de biopsias de cinco determinadas regiones con protocolos de 13 a 18 muestras incrementó la tasa de detección en hasta 35% cuando se comparó con la técnica estándar de biopsias por sextantes del lóbulo medio (10-11).

Los estudios han demostrado que la zona de transición no debe ser el área donde sean dirigidas durante el primer set de biopsias debido a la muy baja tasa de detección de cáncer (2% o menos) (12).

La gran mayoría de los cánceres detectados por fuera de la zona periférica se encontraron en la zona lateral y en la porción más distante del lóbulo medio, la cual es un área bien estudiada por la técnica por sextantes (13).

Si el primer set de biopsias de próstata es negativo, se recomiendan las biopsias repetidas. En el segundo set de biopsias la tasa de detección fluctúa del 10 al 35% (14). En los casos donde la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) o proliferación atípica de acinos (ASAP) está presente, del 50 al 100% de estas próstatas albergan cáncer y, por tanto, la rebiopsia está indicada (15).

Djavan y colaboradores encontraron que dos sets de biopsias detectan la mayoría de cánceres de próstata clínicamente significativos. Aún en nuestros días, la estrategia más adecuada para la realización y toma de las biopsias está por definirse (16).

La biopsia prostática es considerada un procedimiento seguro, sin embargo, entre el 64 y el 78% de los pacientes puede experimentar por lo menos una complicación menor (17). Esta tasa elevada de complicaciones menores se debe comentar con los pacientes y quedar consignada en el consentimiento informado (17).

Dentro de las principales complicaciones relacionadas con la realización de la biopsia transrectal de próstata se encuentra la infección, y complicaciones graves como la sepsis bacteriana (18). Incluso con las profilaxis antibióticas más intensivas se producen complicaciones infecciosas en una pequeña proporción de pacientes (19). La clave para evitar la morbilidad mayor es el reconocimiento y la intervención tempranos. La tasa de bacteriuria oscila entre 20 y 53% (20), y la de bacteremia entre el 16 y 73%, pero estas suelen ser asintomáticas (21).

Las infecciones sintomáticas se deben con mayor frecuencia a E. coli, seguidas por enterococos, klebsiella, bacteroides fragiles, y clostridium (22-23). Incluso existen reportes de sépsis y muerte por anaerobios relacionados con este tipo de procedimientos transrectales (24).

La complicación más frecuente después de la biopsia prostática es la hematuria que, aunque no suele poner en peligro la vida de los pacientes, sí puede ser muy alarmante para los mismos (25). El 50% de los pacientes persiste con hematuria hasta 7 días después de la realización de la prueba (26-27). La retención urinaria se presenta en el 1 a 2% de los pacientes (28)

La reacción de tipo vasovagal relacionada con ansiedad por la realización de la misma produce vasodilatación y disminución de la perfusión, se presenta hasta en el 8% de los pacientes (29).

De esta manera, proponemos un protocolo para toma de biopsias de próstata con una sensibilidad importante y con baja tasa de complicaciones que puede ser aplicado en cualquier institución.

18. CONCLUSIONES

La realización de la biopsia transrectal de próstata eco-dirigida con 12 muestras de la zona periférica en pacientes llevados a primer set de biopsias tiene una importante sensibilidad comparado con los datos aportados por la literatura.

La toma de seis muestras es suficiente en pacientes llevados a primer set de biopsia cuando tienen PSA mayor de 10 ng/ml, tacto rectal anormal y próstata pequeña.

La toma de 4 muestras adicionales de la zona centro transicional se asocia a un incremento en la positividad para diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con rebiopsias.

El número de muestras en la toma de biopsia prostática no depende solamente del valor de PSA, se deben tener en cuenta variables como la volumetría prostática y los hallazgos al tacto rectal. La tasa de complicaciones es significativamente inferior con el uso de amikacina-cefalexina.

El hecho de elevar el número de muestras no incrementa la tasa de infecciones.

TABLA 3. Característica de la población

Edad (años).	No. pacientes	%
≤ 50	4	8,0
51-60	95	19,8
61-70	298	62,1
> 71	83	17,2
Indicación de la biopsia		
PSA elevado	307	63,4
Tacto rectal anormal	99	20,6
Tacto rectal anormal+PSA elevado	25	5,2
Aumento en la velocidad del PSA	49	10,2
PSA (ng/ml)		
≤4	102	21,2
4 A 10	290	60,4
10 A 20	66	13,7
≥20	18.	3,7
Tacto rectal		
1 (normal)	357	74,3
2 (anormal)	123	25,6
Volumetría		
≤35	207	43,1
35 A 55	248	51,6
≥55	8.	1,6
Complicaciones		

Sí	21	4,3
No	459	95,6
Proporción de positividad de la biopsia		
Positiva	162	33,7
Negativa	318	66,3

TABLA 4. Proporción de positividad

PSA	Sensibilidad (%)	Sensibilidad para primer set de biopsias (%)
≤ 4	39	32
4 A 10	25	28
10 A 20	50	53
≥20	82	85

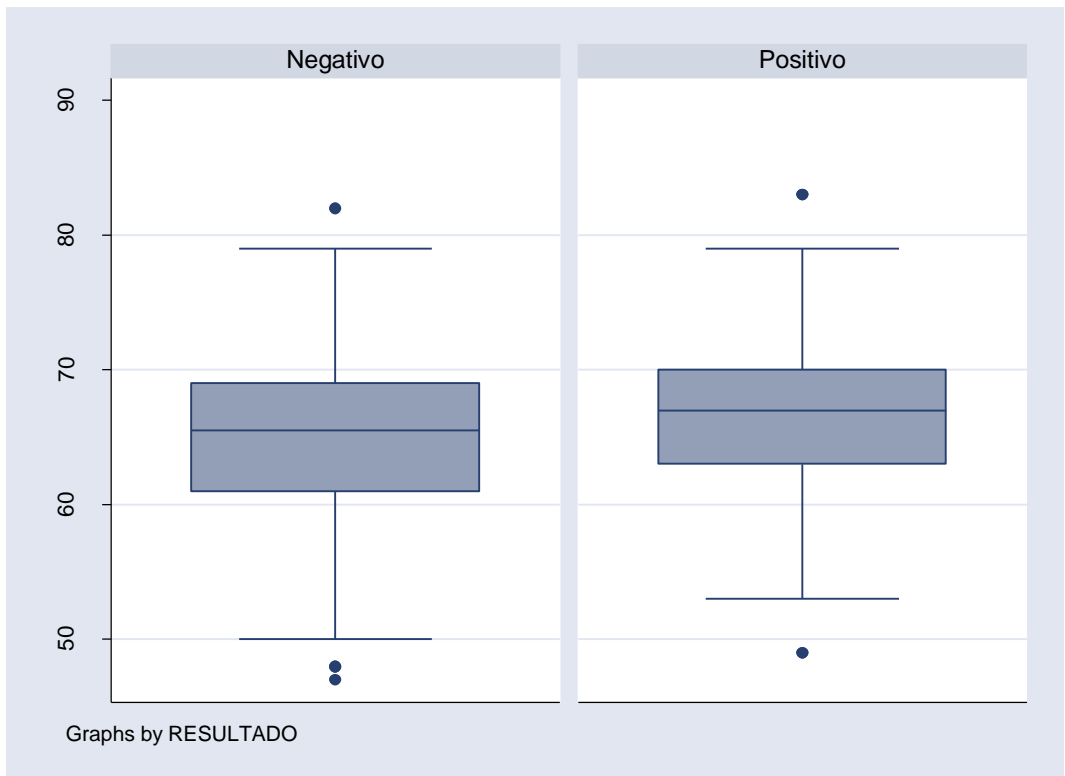


Gráfico 1. Comportamiento de la edad con respecto al resultado de la biopsia.

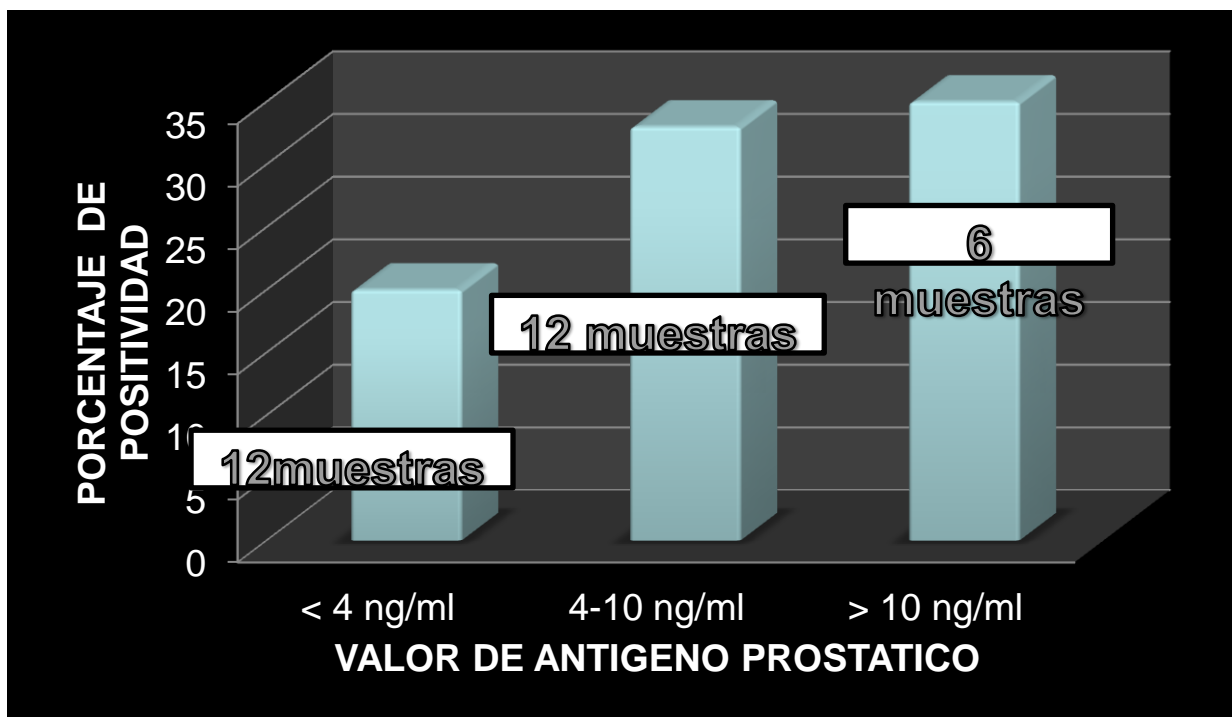


Gráfico 2. Correlación entre el valor del PSA, el número de muestras y la tasa de positividad.

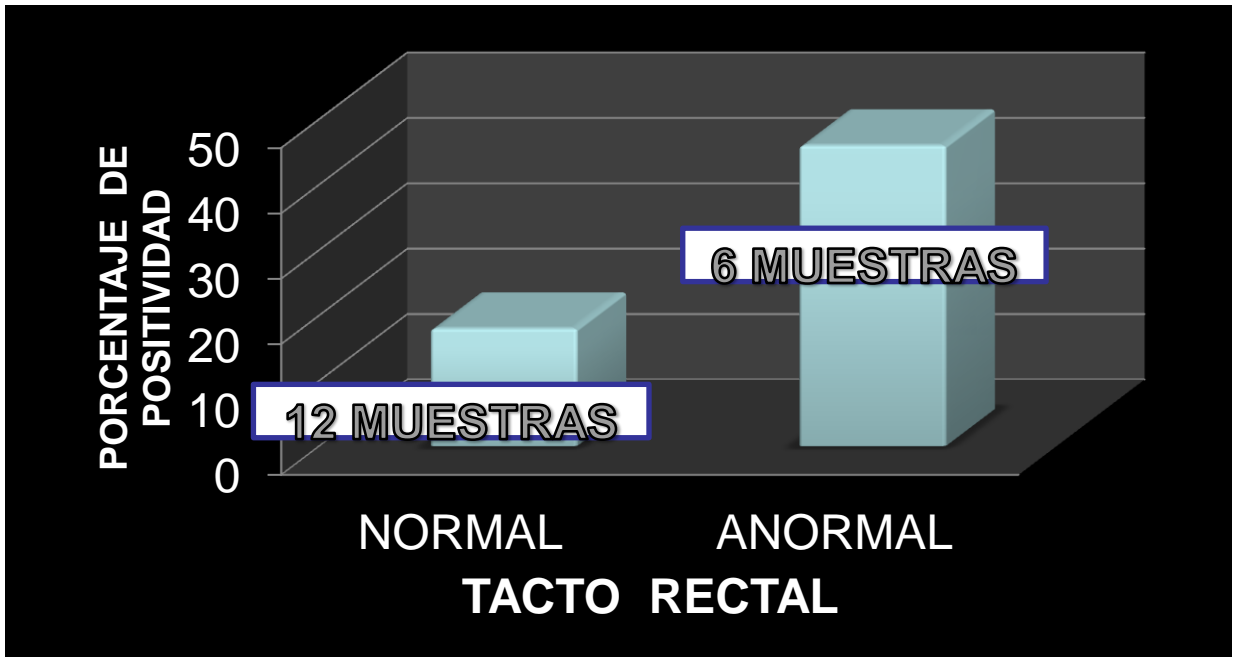


Gráfico 3. Correlación entre los hallazgos del tacto rectal, el número de muestras y la tasa de positividad.

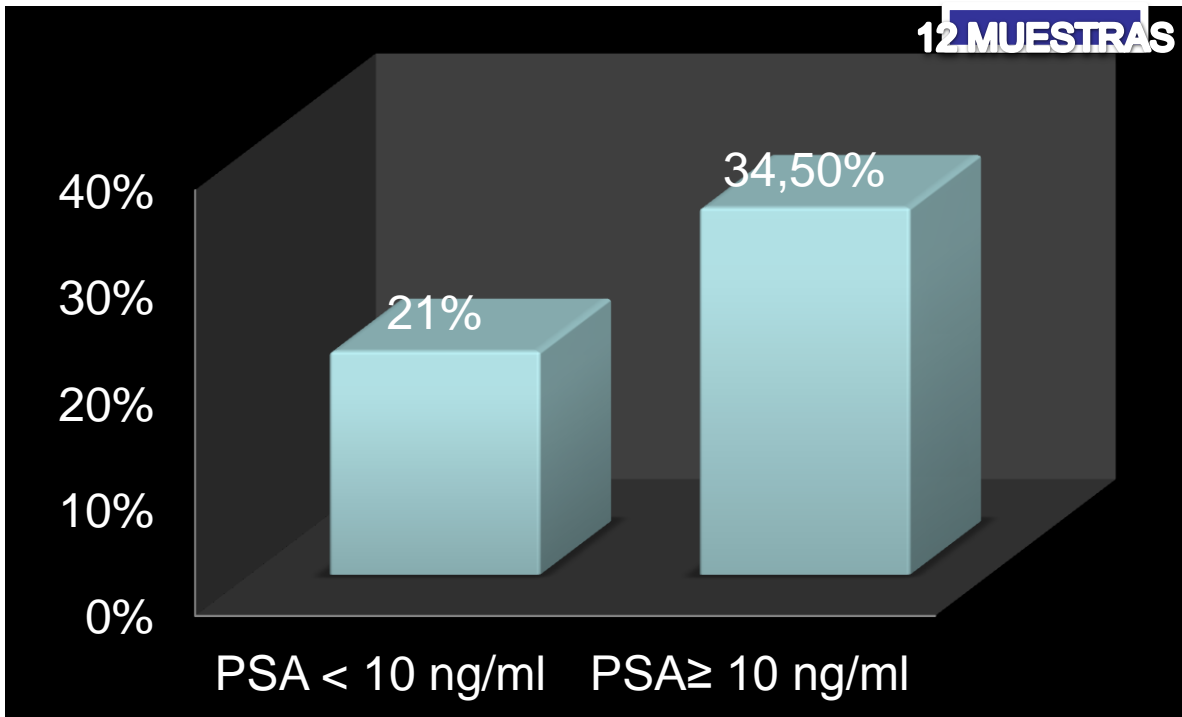


Gráfico 4. Sensibilidad de la biopsia cuando el tacto rectal es normal, y la volumetría prostática es > 55 cc con respecto a las variaciones del PSA.

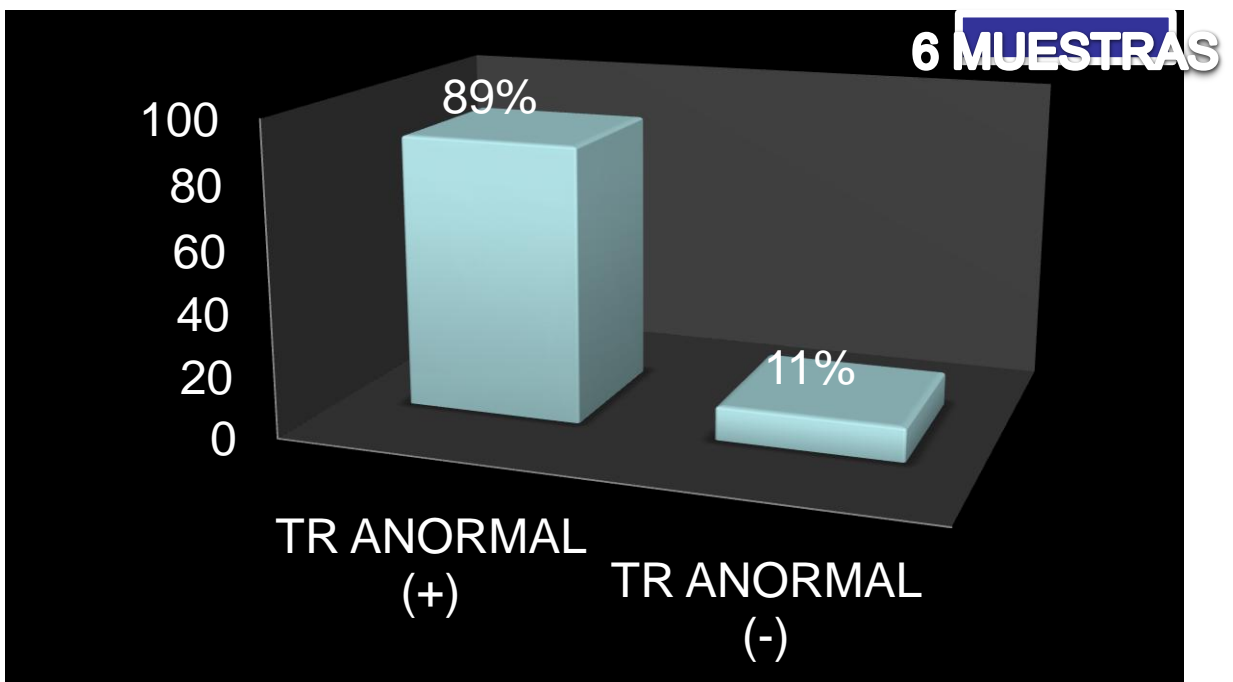


Gráfico 5. Proporción de positividad de la biopsia cuando se tiene un PSA elevado, la volumetría prostática es > 55 cc y se encuentra tacto rectal anormal o normal.

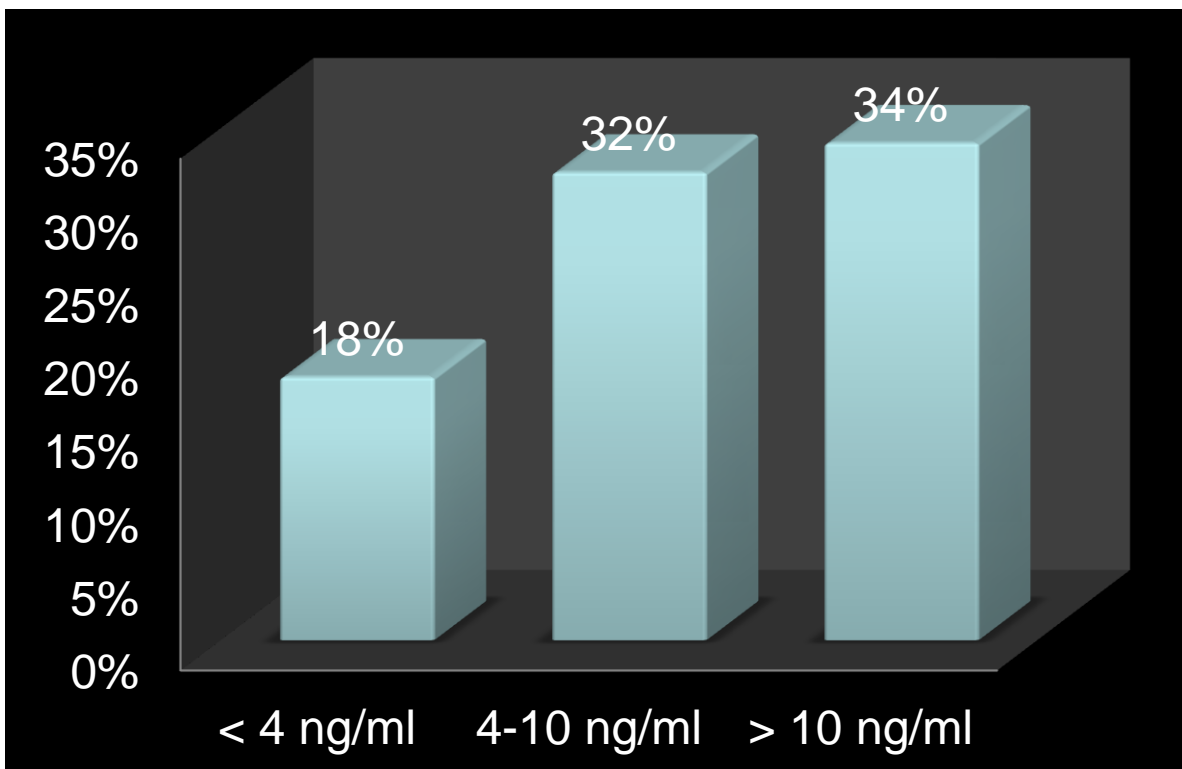


Gráfico 6. Proporción de positividad de la biopsia prostática cuando el paciente es llevado a rebiopsia (16 muestras) con respecto al PSA.

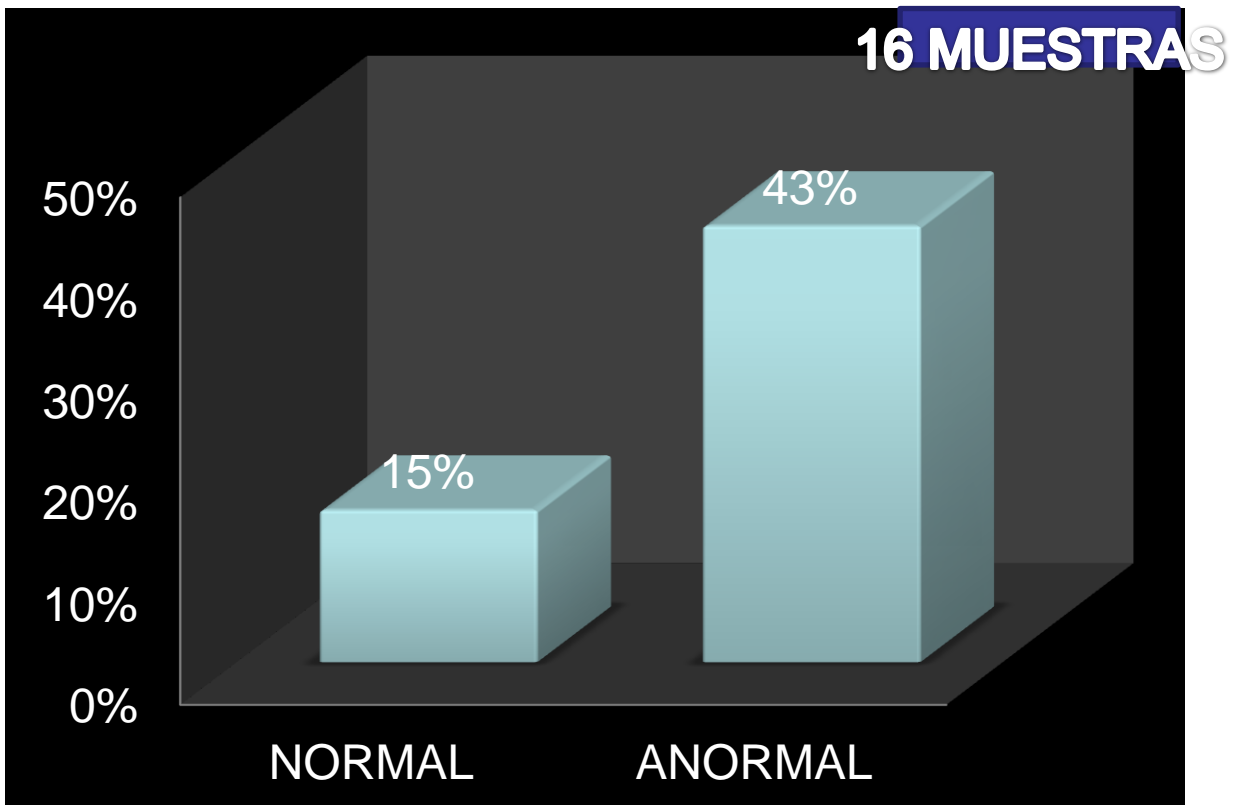


Gráfico 7. Proporción de positividad de la biopsia prostática cuando el paciente es llevado a rebiopsia (16 muestras) con respecto al tacto rectal.

Interpretación de los resultados T1

La proporción de positividad de la biopsia transrectal de la biopsia prostática es importante y depende de variables como el valor inicial del PSA, el tacto rectal y el volumen prostático para definir el número de muestras al momento de realizar el procedimiento.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Weaver RP, Noble MJ, and Weigle JW: Correlation of ultrasound guided and digitally directed transrectal biopsies of palpable prostatic abnormalities. *J Urol* 145: 516 – 518, 1991.
2. Levine MA, Ittman M, Mclamed J, et al: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 159: 471 – 475, 1998.
3. Gutierrez L, Gomez A, et al : Tacto rectal, PSA y ecografía transrectal; importante acercamiento al diagnóstico del cáncer de próstata. *Sociedad Colombiana de Urología*, 33 – 37, 1999.
4. Vis A, Boerma M, Ciatto S, et al : Detection of prostate cancer: a comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant transperineal biopsy. *Urology*, 56: 617 – 621, 2000.
5. Presti JC , Chang JJ, Bhargava V, et al : The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 163 : 163 – 166, 2000.
6. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al : Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European Prostate cancer detection study. *J Urol* 166: 856 – 660, 2001.
7. Cazares LH, Adam B, Ward MD, et al : Normal, benign, preneoplastic, and malignant prostate cells have distinct protein expression profiles resolved by surface enhanced laser desorption / ionization mass spectrometry. *Clin Cancer Res* 8 : 2541 – 2552, 2002.
8. Brien R, Matlaga L, Andrew E, et al : Prostate biopsy : indications and technique. *The journal of Urology*, vol. 169, 12 – 19, 2003.
9. Rabets JC, Jones S, Patel A, et al: Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat population. *J Urol* 172: 94 – 97, 2004.
10. Bueno R, Loughlin KR , Powell MH, et al: A diagnostic test for prostate cancer from gene expression profiling data. *J Urol* 171: 903 – 906, 2004.
11. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, et al : The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 174: 1256 – 1261, 2005.
12. De Sio M, D'armiento M, et al : The need to reduce patient discomfort during transrectal ultrasonography – guided prostate biopsy: what do we know ?. *BJU International*, 96, 977 – 983, 2005.
13. Liu A, Zhang , Sorensen CM, et al : Analysis of prostate cancer by proteomics using tissue specimens. *J Urol* 173: 73 – 78, 2005.
14. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, et al: Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology* 66: 356 – 360, 2005.
15. Ochiai A, Troncoso P, Chen M, et al : The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite

- extended biopsy: implication for expectant management. *The journal of Urology*, Vol 174, 2164 – 2168, 2005.
16. Takenaka A, Hara R, Hyodo Y, et al : Transperineal extended biopsy improves the clinically significant prostate cancer detection rate: A comparative study of 6 and 12 biopsy cores. *International Journal of Urology* 13, 10 – 14, 2005.
 17. Rocco B, Cobelli O, Leon ME, et al : Sensitivity and detection rate of a 12 – core trans – perineal prostate biopsy : preliminary report. *Eur Urol* 49: 827 – 833, 2006.
 18. Jonathan Epstein and Mehsati Herawi: Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *The journal of Urology*. Vol. 175, 820 – 834, 2006.
 19. Joseph P., Silletti, Gavin J, et al : Prostate biopsy: past, present and future. *Review.Urology* 69: 413 – 416, 2007.
 20. Maria Shevchuck, MD , Course director: Pathology of prostatic carcinomas, what urologists need to know. 2007 annual meeting Anaheim , CA. May 19 – 24 , 2007.
 21. Ximing J Yang, MD , PhD: Interpretation of prostate biopsy. Uptodate. 2007, version 15.2.
 22. Philip Kahl, Susanne Wolf. Saturation biopsy improves preoperative Gleason scoring of prostate cancer. *Pathology, Research and Parctice*. October, 2008.
 23. Izak B. Dimenstein, MD, PHD. Grossing biopsies: an introduction to general principles and techniques. *Annals of diagnostic pathology*. March, 2009.
 24. Tamara L. Iotan, MD. Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. *Human Pathology*. August, 2009.