



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

La próstata: Patología tumoral y avances en el diagnóstico de confirmación por biopsia.

The prostate: Tumor pathology and advances in the confirmatory diagnosis by biopsy.

Autor

Raúl Hernández Alós

Director

Alberto García Barrios

Facultad de Medicina
2017/2018

Resumen

La próstata es un órgano fibroglandular impar de pequeño tamaño considerado accesorio del aparato genital masculino. Su origen embriológico mixto (paranefros y mesonefros) condiciona la patología que se puede desencadenar en ella. Además, en función de la zona anatómica donde se localizan, se observan diferentes tipos de lesiones; así, la hiperplasia benigna de próstata se desarrolla en la zona transicional (produciendo clínica del tracto urinario inferior) y el carcinoma prostático se desarrolla preferentemente en la zona periférica (siendo normalmente asintomático) de forma que con frecuencia puede ser detectado mediante el tacto rectal.

A día de hoy, el procedimiento estándar para la toma de biopsia prostática es la técnica mediante acceso transrectal guiado por ecografía, principalmente por tratarse de una técnica de corta duración, poca molestia para el paciente y facilidad de aprendizaje. Sin embargo, al no alcanzar la zona anterior, puede presentar falsos negativos. Frente a ella, emerge como alternativa el abordaje transperineal. Esta vía de acceso, permite tomar muestras de más regiones (principalmente aquellas que no se pueden alcanzar mediante acceso transrectal), por lo que permite una mayor tasa de diagnósticos y, entre otras ventajas, también disminuye el riesgo de complicaciones infecciosas postmuestreo.

Asimismo, se ha incrementado el valor de la resonancia magnética multiparamétrica que, además de permitir llevar un control de la evolución de la enfermedad neoplásica en pacientes en vigilancia activa, permite aumentar el éxito en la toma de muestra para biopsia, favoreciendo su orientación hacia zonas con alta sospecha de malignidad.

Abstract

The prostate is an odd fibroglandular organ of small size considered accessory to the male genital tract. Its mixed embryological origin (paranephros and mesonephros) conditions the pathology that can be triggered in it. In addition, depending on the anatomical area where they are located, different types of injuries can be observed; thus, benign prostatic hyperplasia develops in the transitional zone (producing lower urinary tract symptoms) and prostatic carcinoma develops preferentially in the peripheral zone (usually being asymptomatic) so that it can often be detected by digital rectal examination.

To date, the standard procedure for taking a prostate biopsy is the transrectal approach guided by ultrasound, mainly because it is a short-term technique, little discomfort for the patient and easy learning. However, by not reaching the previous area, may present false negatives. In front of it, the transperineal approach emerges as an alternative.

This access route allows taking samples from more regions (mainly those not accessible through transrectal access), thus allowing a higher rate of diagnoses and, among other advantages, also decreases the risk of post-sampling infectious complications.

Likewise, the value of multiparametric magnetic resonance has been increased, which, in addition to allowing control of the evolution of the neoplastic disease in patients under active surveillance, allows to increase the success in the taking of samples for biopsy, easing its orientation towards with high suspicion of malignancy.

Índice

I. Introducción	1
II. Recuerdo anatómico	2
1) Consideraciones generales.....	2
2) Configuración externa y relaciones	3
3) Celda de la próstata	4
4) Relaciones intrínsecas	5
5) Configuración anatómica.....	6
III. Origen embriológico y desarrollo	8
IV. Hiperplasia benigna de próstata	10
1) Fisiopatología	10
2) Cambios estructurales y síntomas obstructivos urinarios	10
3) Tratamiento	12
V. Cáncer de próstata	14
1) Epidemiología	14
2) Incidencia del cáncer de próstata	14
3) Factores de riesgo	14
4) Anatomía patológica y localización	15
5) Sintomatología asociada	16
6) Diagnóstico	17
a) Tacto rectal (TR)	17
b) Antígeno Prostático Específico (PSA).....	18
c) Ecografía transrectal con biopsia	19
7) Estudio de extensión	19
8) Tratamiento	20
VI. Avances diagnósticos	22
1) Problemática existente con el empleo de la biopsia transrectal de próstata	22
2) Biopsia transperineal	24
a) Técnica y abordaje.....	25
b) Ventajas e indicaciones	26
3) Aplicaciones de la resonancia magnética nuclear multiparamétrica (RMNmp)	27
a) Ventajas como herramienta diagnóstica	27
b) Biopsia dirigida por RMNmp.....	29
VII. Conclusiones	31
VIII. Bibliografía	32

I. Introducción

La patología tumoral prostática supone un problema de primer orden para los varones a nivel poblacional. Prueba de ello es que más del 70% de los hombres mayores de 60 años presentan hiperplasia benigna de próstata (HPB), con la repercusión clínica que supone y, además, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en varones de países desarrollados.

Con el objetivo de diagnosticar eficazmente esta tumoración maligna tan incidente se dispone de un desarrollado plan diagnóstico que se encuentra en constante revisión. Actualmente, la problemática reside en el dilema de que a costa de aumentar el diagnóstico de la enfermedad para poder proporcionar un tratamiento curativo se ha incrementado el diagnóstico en pacientes a los que el carcinoma no produciría repercusiones clínicas.

La confirmación diagnóstica se realiza histológicamente, tras la toma de biopsias del tejido prostático. Hoy en día, el procedimiento estándar para la toma de muestra es la biopsia transrectal guiada ecográficamente, de la cual se realizan cada año más de dos millones de intervenciones en los países desarrollados. Con el objetivo de incrementar la eficacia de la prueba diagnóstica se plantea el empleo de otros abordajes que permiten un mejor acceso a la región anterior de la próstata, como la biopsia transperineal, o la localización del nódulo maligno previamente a la biopsia, con técnicas como la resonancia magnética nuclear.

En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica en la que se describe la anatomía de la próstata y su origen embriológico, así como la patología tumoral benigna (hiperplasia benigna de próstata) y la patología tumoral maligna más frecuente. Finalmente, se realiza un análisis de las nuevas propuestas diagnósticas surgidas recientemente.

II. Recuerdo anatómico

Consideraciones generales.

La próstata es un órgano impar de naturaleza fibromuscular y glandular, considerado como accesoria al aparato genital masculino. Localizada en el interior de la cavidad pélvica del varón; inferior a la vejiga, superior al suelo del periné, anterior al recto y posterior a la sínfisis del pubis, y rodeando el segmento inicial de la uretra masculina y las vías espermáticas. (Figura 1). (1,2)

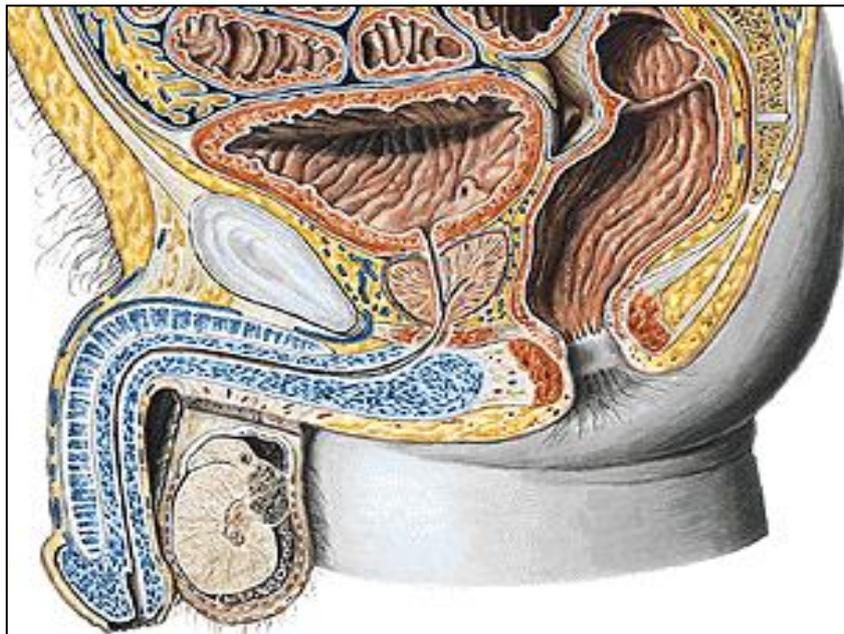


Figura 1. Próstata y sus relaciones en plano sagital

Tiene forma redondeada, de cono invertido (similar a una castaña), con la base orientada hacia el cuello vesical y el vértice mirando inferiormente hacia el bulbo del pene. Se pueden distinguir lateralmente dos lóbulos, derecho e izquierdo, ambos unidos posterosuperiormente por el lóbulo medio y anteriormente por el istmo prostático. Es de coloración blanquecina y posee una consistencia firme. Su tamaño, en el adulto, es de 25-30 mm de largo desde el vértice hasta la base, 25 mm de grosor anteroposterior y 40 mm de ancho transversalmente medidos en la base. Su peso oscila en torno a los 20 gramos. (1,3-5)

Estas características son constantes y estables desde la pubertad (hasta este momento la glándula se mantiene poco desarrollada) y hasta los 40 años, edad en la que se comienzan a producir cambios histológicos en su interior que conlleva al aumento progresivo de su tamaño, siendo en la senectud cuando podemos encontrar problemas asociados a la hipertrofia de esta glándula. En este estado puede llegar a alcanzar un peso de 300 gramos. (Figura 2) (2-4,6)

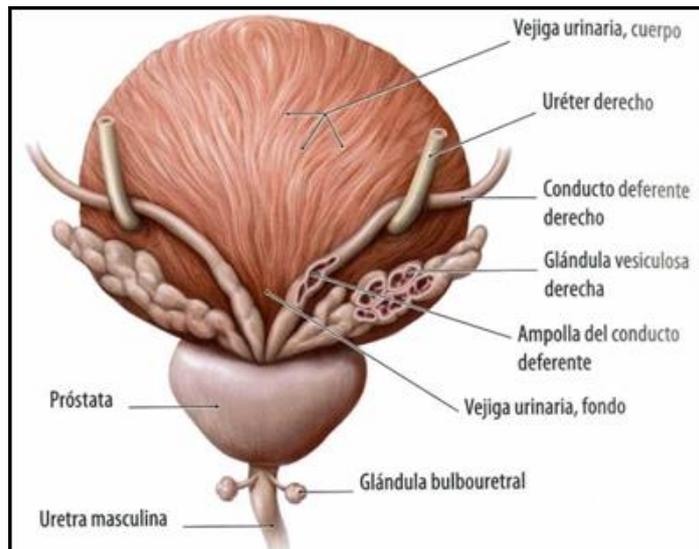


Figura 2. Representación posterior de la próstata

Configuración externa y relaciones.

Cara anterior. Es ligeramente convexa y se orienta anterior y superiormente. En su segmento inferior se encuentra directamente recubierta por el *músculo esfínter de la uretra*. Este músculo sólo recubre la cara anterior, ya que debido al rápido crecimiento que experimenta la glándula durante la pubertad, el músculo, que era anular, se desgarró posteriormente. Por delante del esfínter de la uretra asciende la expansión preprostática del *ligamento transversal del periné*. En la zona prevesical, y en concreto en el espacio retropúbico (o de Retzius), rodeado de tejido adiposo se localiza la parte anterior del *plexo venoso prostático*, que separa la próstata de los *ligamentos puboprostáticos*, la sínfisis del pubis y el pubis. (1,3,7)

Cara posterior. Con forma triangular, es convexa e intensamente orientada en sentido inferoanterior. Medialmente está separada por una depresión vertical en dos lóbulos laterales. Esta cara está relacionada con la pared anterior del recto, de la que la separa el *tabique rectovesical*. (1,7)

Caras inferolaterales. Son muy convexas, tanto en el plano anteroposterior como en el superoinferior, estando fuertemente inclinadas en sentido inferoanterior. Estas caras se encuentran recubiertas por *fascia prostática* (o *aponeurosis lateral de la próstata*) en cuyo espesor se encuentran las venas de la parte lateral del *plexo prostático* y los nervios procedentes del plexo hipogástrico inferior.

La fascia de cada lado desciende hasta el diafragma urogenital (la *aponeurosis media del periné*), donde separan la próstata del *músculo elevador del ano* y de la *fascia pélvica*. Las dos fascias se unen anteriormente hasta el pubis y medialmente a las inserciones del *músculo elevador del ano*. Superiormente se extienden por medio de los flancos de la base de la vejiga y posteriormente a cada lado del recto hasta el sacro, formando parte de los *tabiques parasagitales pubosacros*. (1,3,7)

Base. Es la cara superior. Se encuentra dividida por un rodete transversal (formado por el lóbulo medio) en una vertiente anterior o vesical y otra vertiente posterior o seminal. (1,7)

- La **vertiente anterior**, que se corresponde con el cuello de la vejiga, se orienta hacia arriba y hacia delante. Está en contacto con la vejiga, a la que está unida por un tejido fibroso muy denso. En su interior se encuentra el orificio de la uretra prostática rodeado por el *músculo esfínter liso* (esfínter interno de la uretra). (1,7)
- La **vertiente posterior** se orienta hacia arriba y hacia atrás. Por medio de una muesca transversal está dividida en un saliente anterior y otro posterior. En esta muesca es por donde penetran los confluentes de las *vesículas seminales* y de los *conductos deferentes*, que constituirán los *conductos eyaculadores*. El saliente anterior se denomina **lóbulo medio de la próstata** (*comisura preespermática* o *preseminal*) y el saliente posterior es el **istmo de la próstata** (*comisura retroespermática* o *retroseminal*). (1)

Vértice. Tiene forma alargada transversalmente y redondeada anteroposteriormente. Se localiza por encima del plano medio del periné, anteriormente al *tabique rectovesical* y a 3-4 cm del orificio anal. Del vértice parte la *uretra membranosa*, ligeramente anterior o posterior a éste. (1)

Celda de la próstata.

Centrándonos en las relaciones de la próstata, se observa que la glándula se encuentra enclavada en una cavidad fibrosa, que se adhiere al tejido glandular y que se prolonga hacia el interior de la misma (*Figura 3*):

- Anteriormente, por la *lámina preprostática*, que proviene de la *fascia superior del diafragma urogenital*.
- Posteriormente, por el *tabique rectovesical*, también llamado *aponeurosis prostatoperitoneal* de Denonvillers, donde están insertas el segmento retrovesical del conducto deferente y las vesículas seminales.
- A los lados, por las *fascias prostáticas*.

- Inferiormente, por el *plano medio del periné*, y en concreto, la *fascia superior del diafragma urogenital*.
- Superiormente, por la vejiga y el tejido fibroso que acopla ambos órganos. (1,3,7)

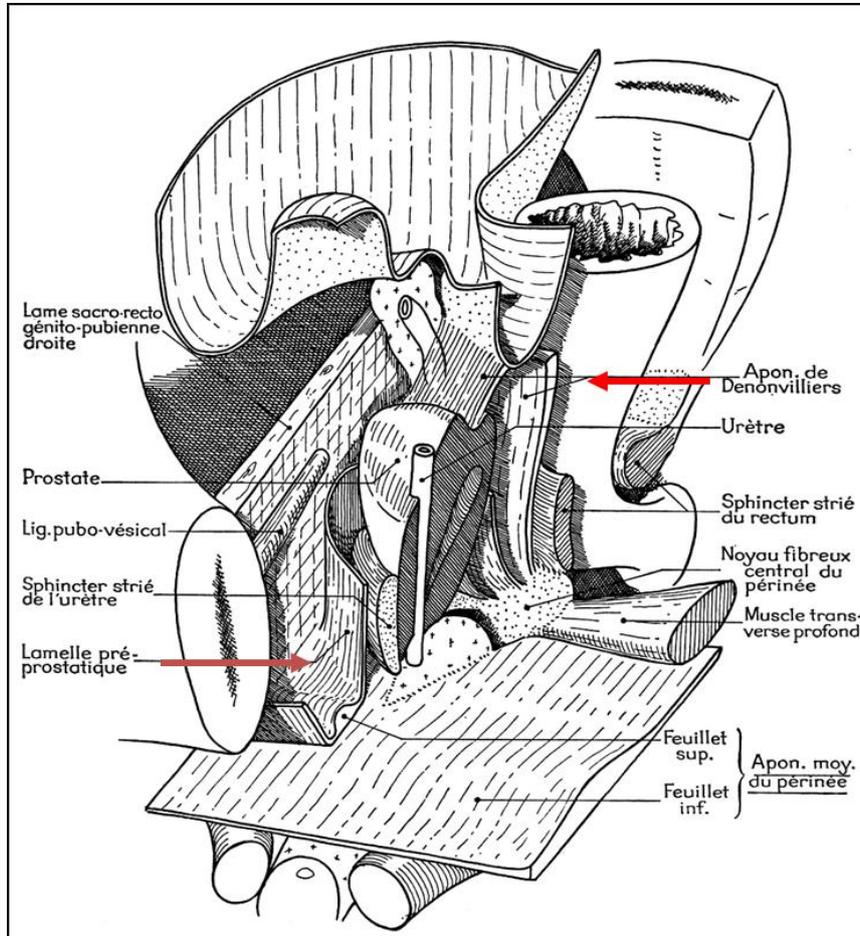


Figura 3. Representación de la celda prostática

Relaciones intrínsecas.

Además del tejido glandular que compone la próstata, este órgano se encuentra atravesado por diversas estructuras ya mencionadas: la porción prostática de la uretra, el *músculo esfínter liso de la uretra*, la parte superior periprostática del *músculo esfínter de la uretra*, el *utrículo prostático* y los *conductos eyaculadores*, que la atraviesan de manera casi vertical, anteroinferiormente, desde la cara posterior de la próstata hasta su convergencia con la uretra en el seno prostático. (1,8)

Configuración anatómica.

Internamente la próstata está conformada aproximadamente por entre 30 y 40 glándulas complejas e individuales, que desembocan cada una independientemente en la luz uretral a nivel de los senos prostáticos. (8) Aunque, según Prometheus, estas glándulas acaban confluyendo en unos 20 ductos de salida. (5)

A lo largo de los años se han ido desarrollando distintos modelos anatómicos para tratar de configurar una división anatómica interna de este órgano. (9)

En 1912, **Lowsley** la divide en 5 lóbulos: *Anterior, medio, posterior* y dos *laterales*. Sin embargo, para realizar su estudio se basó en próstatas de embriones y fetos, y no se ha demostrado en próstatas de adultos. (9,10)

Gil Vernet, en 1953, realiza la primera descripción completa de la próstata. En su modelo, utilizando como criterio la desembocadura de los conductos glandulares, divide la próstata en 3 zonas: caudal, craneal e intermedia:

- **Zona caudal.** Está formada por 2 áreas posterolaterales e inferiores, que se fusionan en la línea media por medio de un poco desarrollado *lóbulo anterior*. Sus ductos desembocan en la uretra distalmente al utrículo y a los conductos eyaculadores.
- **Zona craneal.** La componen las *glándulas intraesfinterianas (periuretrales de Albarrán)* y las *glándulas extraesfinterianas*, estando las primeras en el espesor del músculo esfínter liso y las otras a su alrededor. Estas últimas forman un *lóbulo lateral* a los dos lados de la uretra. Los conductos glandulares de esta parte de la próstata desembocan en la uretra de forma proximal al utrículo y los conductos eyaculadores. También describe un *lóbulo medio* situado posterior al esfínter de la uretra y anterior a los conductos eyaculadores, aunque Gil Vernet considera que este lóbulo no está siempre presente.
- **Zona intermedia.** Se encuentra en la región posterosuperior de la próstata, en una posición posterior y lateral a los conductos eyaculadores. Sus acinos desembocan a la altura del utrículo. Cuando no existe lóbulo medio sus acinos también se extienden anteriormente a los conductos eyaculadores. (9)

En 1968, **McNeal** publicó su modelo anatómico de la próstata y lo complementó en 1978. Este modelo, fue confirmado por Blackdoch en 1977 y por Lalander en 1981. Para sus divisiones anatómicas utiliza la uretra como punto de referencia. De esta manera, con la angulación de 35 grados que realiza la uretra a nivel del colículo seminal divide la próstata en dos mitades,

proximal y distal, de 15 mm de longitud cada porción. El *veru montánum* queda en la porción distal. También divide el órgano en 3 zonas glandulares: de transición, central y periférica, y una zona no glandular, el estroma fibromuscular anterior. Prometheus también discrimina la denominada zona periuretral. (Figura 4)

- **Zona de transición.** Es el 5% del tejido glandular prostático. Son dos lóbulos, uno a cada lado de la uretra proximal. Sus ductos, que van paralelos a la uretra desembocan en el *veru montánum* proximalmente a los conductos eyaculadores. Está conformada por glándulas redondeadas de pequeño tamaño que se encuentran insertas en un tejido conectivo fibroelástico de gran densidad. Esta zona se corresponde con los *dos lóbulos laterales subesfinterianos* del modelo de Gil Vernet.
- **Zona central.** Constituye el 25% del tejido glandular. Tiene forma de pirámide truncada con el vértice en el *veru montánum*. Lo forman grandes acinos rodeados de denso estroma que desembocan a la altura de los conductos eyaculadores, en sus laterales. Esta sección se corresponde con la *glándula intermedia* del modelo de Gil Vernet cuando no hay lóbulo medio.
- **Zona periférica.** Es el 70% del tejido glandular de la próstata. Se localiza en la zona posterior, lateral y apical, y se extiende por la zona anterior. Las glándulas son pequeñas y esféricas y se encuentran rodeadas por un estroma de poca densidad. Sus ductos desembocan en el *veru montánum* distalmente. Esta zona es similar a la *glándula caudal* el modelo de Gil Vernet.
- **Estroma fibromuscular anterior.** Es una región no glandular situada en la superficie anterior y que supone el 33% del volumen de la próstata. En su cara interna se encuentra en contacto con la cara anterior de la uretra. (5,9–11)

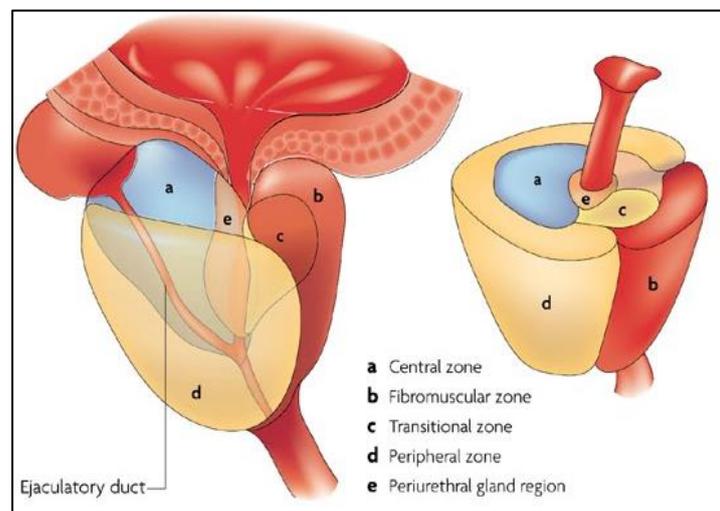


Figura 4. Anatomía zonal de la próstata según McNeal

III. Origen embriológico y desarrollo de la próstata

Embriológicamente, la próstata deriva principalmente del seno urogenital (excepto el veru montánium y parte de las glándulas acinares de la región central, que tienen su origen en los conductos de Wolf). Esta génesis mixta permite explicar las diferentes respuestas que desencadena ante estímulos androgénicos y estímulos estrogénicos. (12,13)

Se produce, en el embrión, una transposición entre los conductos de Müller (paranefros) y los conductos de Wolf (mesonefros) desplazándose cefálicamente los primeros y caudalmente los segundos. De los conductos de Müller, entre otras estructuras, derivará la zona transicional de la próstata (lóbulo craneal), que es estrogénosensible, y de los conductos de Wolf derivará la zona periférica (lóbulo caudal) de la misma, que es andrógeno dependiente. (12)

Las células mesenquimatosas se van introduciendo entre los ductos, aunque se desarrollan de una forma más intensa en la periferia, donde se transforman también en miofibroblastos, y acaban formando la cápsula prostática. (14,15)

El tejido prostático comienza su diferenciación en la séptima semana post-fecundación completándose entre las semanas undécima y decimotercera. A partir de la semana 12 del embarazo se van formando evaginaciones del endodermo uretral, que sigue ramificándose y acaban formando los sistemas de conductos que se corresponderán con cada uno de los 5 lóbulos prostáticos. (*Figura 5*) (14)

A partir de la vigesimocuarta semana de gestación empiezan a desarrollarse las luces glandulares y al término de esta algunos acinos están tapizados por un epitelio cilíndrico alto. Los andrógenos fetales son los principales reguladores del crecimiento prenatal y del desarrollo de la próstata. (16)

A partir del séptimo mes de embarazo, coincidiendo con el periodo de hiperestrogenia materna, se produce un desarrollo mayor del lóbulo anterior de la glándula. Esta hipertrofia es temporal, de manera que posteriormente los conductos se irán atrofiando hasta que carezcan de luz glandular en el momento del nacimiento. (12)

Durante los primeros años de vida, la próstata es inaparente y sus células carecen de capacidad secretora. Alrededor de los 12 años se produce un incremento importante en el número de acinos que se prolonga hasta la pubertad. Durante ésta, la estimulación hormonal produce un agrandamiento de las yemas y conductos glandulares y hay evidencia de actividad secretora. La glándula prostática alcanza su tamaño adulto a los 20 años de edad, momento precedido de una fase de crecimiento exponencial, con un tiempo de duplicación del peso prostático de 2,8 años.

En este periodo, el órgano experimenta un aumento de volumen a costa, fundamentalmente, del incremento de componente glandular que puede desencadenar el desarrollo de una patología hiperplásica como la hiperplasia benigna de próstata. (12,16,17)

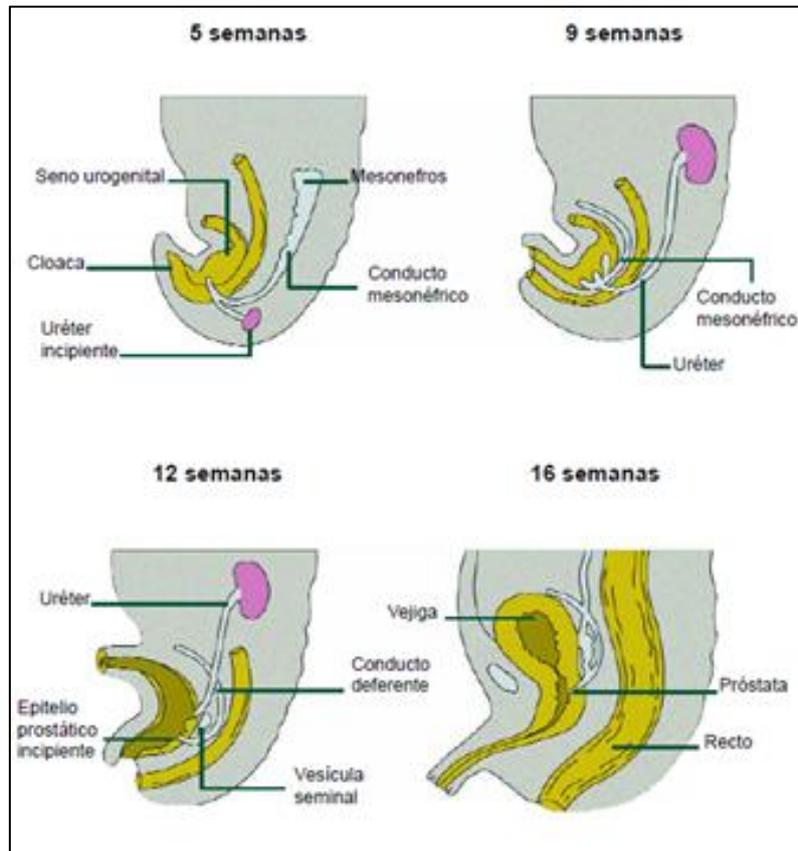


Figura 5. Desarrollo embriológico de la próstata

IV. Hiperplasia benigna de próstata (HBP)

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una patología que se produce como consecuencia del aumento de tamaño que se da en esta glándula, concretamente en las zonas periuretral y transicional, a partir de la cuarta década de la vida (afecta a más del 70% de varones entre los 60 y 69 años) y que desencadena una serie de síntomas obstructivos del tracto urinario inferior (STUI). (12,18,19)

Este fenómeno es debido, fundamentalmente, a una proliferación del estroma prostático (incluido el músculo liso), que domina sobre el componente glandular. Según la proporción de estos componentes los nódulos pueden ser clasificados en: adenoma; fibromioma; adenofibromioma, que es el más frecuente; y adenomioma. (10,12,19,20)

Fisiopatología

En la patogenia de la HBP se reconocen dos fases: En una primera fase, entre los 40 y 50 años de vida, comienza la aparición y aumento del número de nódulos a nivel prostático; y a partir de los 60 años, aproximadamente, se produce un aumento acelerado del volumen estos nódulos. (12)

Actualmente se considera que esta patología se produce como consecuencia de una hiperplasia celular y una disminución de la apoptosis fruto de la sinergia entre andrógenos y estrógenos. En concreto, adquiere gran relevancia el papel de la dihidrotestosterona (DTH). Esta hormona, que es metabolito de la testosterona, participa activamente en la embriogénesis del órgano. Asimismo, sus receptores celulares se encuentran más densamente localizados en las regiones prostáticas donde se desarrolla la HBP (zona transicional y periuretral). Además, se ha demostrado que pacientes que consumen inhibidores de la 5-alfa-reductasa consiguen reducciones del volumen prostático del entorno del 30%. En relación con los estrógenos, esta hormona tiene mayor cantidad de receptores en el tejido estromal, la concentración plasmática en el varón aumenta con la edad (aumentando el cociente estrógenos/dihidrotestosterona), y el 17-beta-estradiol es un estimulante que aumenta el número de receptores androgénicos. (2,12,18,21)

Cambios estructurales y síntomas obstructivos urinarios

En primer lugar, debemos resaltar que el grado de la hiperplasia no está relacionado directamente con la gravedad de los síntomas ya que también dependen de ello otros factores como son el patrón de crecimiento, la respuesta del músculo detrusor o la longitud relativa de

la uretra prostática. El crecimiento glandular, que se produce principalmente en la zona transicional, se desarrollará obstruyendo la luz. Esta obstrucción condiciona una fuerza pasiva en contra del flujo miccional. (Figura 6). (12,20,22,23)

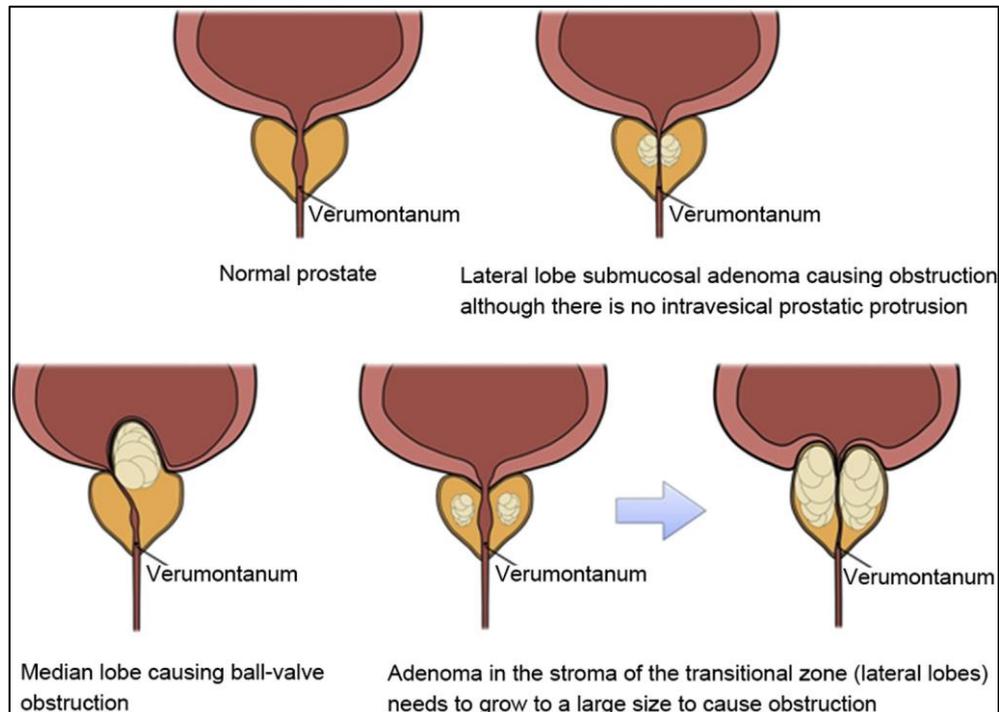


Figura 6. La obstrucción al flujo urinario depende del patrón de crecimiento del adenoma

Clásicamente se ha descrito que la obstrucción por la próstata condiciona una respuesta vesical y del músculo detrusor en tres fases:

Fase de vejiga de lucha o de esfuerzo, en la que aumenta la fuerza ejercida por el músculo vesical para vencer la resistencia que ejerce la obstrucción prostática. En esta fase la vejiga todavía es capaz de vencer la obstrucción, pero su musculatura se va hipertrofiando, de forma que duplica o hasta triplica su grosor. (12,14,20,24,25)

Fase de retención crónica. El músculo detrusor sigue aumentando de tamaño provocando que los haces musculares y fibrosos se hagan evidentes en la pared interna de la vejiga, que en condiciones normales es lisa, en forma de *trabeculación*. De igual manera se produce una hipertrofia del trigono, que puede llegar a comprimir la unión vesico-ureteral y desencadenar hidronefrosis. El aumento de la presión intravesical empuja la mucosa entre los haces musculares originando *celdillas*, que en las zonas más débiles de la pared vesical pueden degenerar en *divertículos*. (12,14,18,20,24,25)

Fase de distensión vesical, en la que el aumento de la orina residual hace que se mantenga constantemente elevada la presión intravesical y condicione alteraciones a nivel del tracto urinario superior. (12,20,24,25)

La sintomatología, que se encuadra en el bloque de síntomas del tracto urinario inferior, se ha dividido tradicionalmente en síntomas obstructivos, que ocurren en la fase de vaciamiento, y síntomas irritativos, que están causados por el residuo postmiccional acumulado. Actualmente, la Sociedad Internacional de Continencia considera aparte los síntomas postmiccionales.

Síntomas obstructivos:

- Retraso del inicio de la micción
- Disminución del calibre o fuerza del chorro
- Micción intermitente o prolongada
- Retención urinaria
- Incontinencia por rebosamiento
- Esfuerzo abdominal
- Goteo terminal (2,18,26–28)

Síntomas irritativos:

- Polaquiuria diurna
- Nicturia
- Micción imperiosa
- Incontinencia de urgencia
- Dolor suprapúbico (18,26,28,29)

Síntomas postmiccionales:

- Sensación de vaciado incompleto
- Goteo postmiccional (18,29,30)

Tratamiento:

El tratamiento de la HPB va a depender más de las molestias asociadas al síndrome urológico que del volumen de la próstata, por lo que se llevarán a cabo tratamientos enfocados a cada paciente en función de los siguientes factores:

- Intensidad de síntomas y grado de molestia que supone al paciente
- Probabilidad de causar mejoría con el tratamiento
- Probable duración de los efectos del tratamiento
- Balance riesgo-beneficio del tratamiento (31,32)

Los pacientes con síntomas leves, sin afección de la calidad de vida y sin patología asociada no necesitarán tratamiento y será suficiente con realizar controles sucesivos y una serie de modificaciones higiénico-dietéticas, así como un cambio en el estilo de vida del paciente. Los síntomas disminuyen si se evita la inmovilidad prolongada, la exposición al frío, la ingesta de alcohol, café y líquidos después de la cena, y los fármacos que puedan exacerbar la HBP (anticolinérgicos, diuréticos, anticatarrales...). (2,22,33)

Sin embargo, en aquellos pacientes con sintomatología bien definida sí que se planteará terapia para mitigar los efectos causados por la HBP. (2,22)

De inicio, se valora comenzar con **tratamientos médicos** que actúan sobre el sustrato fisiopatogénico con la finalidad de evitar y/o revertir la progresión de la hiperplasia. Éstos son los fármacos alfa-bloqueantes, que reducen la fuerza ejercida por el músculo liso prostático, y los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, que disminuyen el tamaño de la glándula. También se puede emplear fitoterapia. (14,18,22)

Si la sintomatología es elevada y/o refractaria al tratamiento médico, se optará por la **terapia quirúrgica**. Existen varias alternativas: Resección transuretral de la próstata (RTU), incisión transuretral de la próstata, vaporización transuretral de la próstata, enucleación de la próstata con láser de holmio, prostatectomía simple (subtotal) y termoterapia transuretral con microondas. (14)

V. Cáncer de próstata

Epidemiología:

El cáncer constituye uno de los problemas de salud pública más importantes en nuestro medio. Desde el año 2000, es la causa de muerte más frecuente en pacientes menores de 85 años en países desarrollados por delante de las enfermedades cardiovasculares. (34)

Incidencia del cáncer de próstata:

En España, el cáncer de próstata (CaP), es el cáncer más frecuente en varones, y el segundo a nivel general. A nivel mundial es la segunda neoplasia en hombres (solo superado por el cáncer de pulmón). Representa el 14% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en el mundo (900.000 casos/año) y el 6% de las muertes por cáncer en varones (258.000 muertes/año) en 2008. Supone la tercera causa de muerte por cáncer en el varón (10% de fallecimientos por causa oncológica). En 2017 fue el tumor que se diagnosticó con más frecuencia, con unos 30.000 nuevos casos en España, según la Sociedad Española de Oncología Médica. (5,34,35)

La incidencia del CaP presenta gran variabilidad geográfica, con tasas de incidencia más elevadas en los países desarrollados.

A lo largo de los últimos años ha ido aumentando la incidencia de este cáncer, debido a la aparición de diversas técnicas que facilitan el cribado y diagnóstico, como es principalmente la determinación del antígeno prostático específico (PSA). Sin embargo, esto se ha traducido en un descenso de la mortalidad, de hasta el 40% desde la década de los 90 en EEUU, gracias al diagnóstico en estadios precoces. De hecho, se estima que el 30% de los hombres puede llegar a padecer este tipo de cáncer a lo largo de su vida, pero sólo un 3% fallecerá debido a esta patología. De esta manera, hoy en día se evidencia que la reducción en la tasa de mortalidad se ha producido a costa de un sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento de la enfermedad, ya que se diagnostica y se trata a muchos pacientes que no fallecerían a causa del carcinoma prostático. (22,35,36)

Factores de riesgo

Edad. Se considera el factor de riesgo más importante. Esta neoplasia raramente aparece antes de los 40 años (probabilidad de diagnóstico de 1 entre 10.000), momento a partir del cual va incrementándose su incidencia de forma progresiva (entre 41-59 años hay una probabilidad de

1 entre 108 y ya por encima de los 60 años 1 de cada 8 hombres podrá desarrollar cáncer de próstata). (14,35,37,38)

Genéticos. Numerosos estudios, han evidenciado una mayor predisposición a presentar cáncer de próstata (CaP) y con mayor precocidad en los familiares de primer grado de personas afectadas. Este aumento del riesgo relativo de CaP en el familiar es mayor cuanto más joven sea el paciente en el momento del diagnóstico (el RR aumenta 4 veces si tiene 70 años y aumenta 7 veces si el diagnóstico es a los 50 años). Varios genes parecen participar de esta enfermedad, principalmente los genes BRCA 1 y BRCA 2, con una expresión autosómica dominante. La presencia de este genotipo supone un mayor riesgo de desarrollo del carcinoma además de un peor pronóstico por tener mayor malignidad (mayor grado Gleason). En concreto, poseer el BRCA 2 supone un riesgo 4-7 veces mayor de desarrollar esta neoplasia. También se ha encontrado relación con alteraciones genéticas en el loci 8q24. (14,22,35,37,39)

Raza. El cáncer de próstata es más frecuente en individuos de raza negra frente a caucásicos, con un riesgo 1,8 veces mayor. En esta población es diagnosticado en estadios más avanzados y con peor puntuación Gleason. Sin embargo, no se ha observado una diferencia en el pronóstico de los pacientes. (35,37)

Hábitos dietéticos. Presentan más riesgo de CaP aquellos hombres con síndrome metabólico, caracterizado por resistencia periférica a la insulina y obesidad. También están asociadas las dietas ricas en carne roja, grasas saturadas, además de bajas en pescado y vegetales. Se ha encontrado que las vitaminas D y E, además del selenio, pueden ser factores protectores. (36,37)

Anatomía patológica y localización

El cáncer de próstata es una proliferación celular atípica dependiente de andrógenos. El mayor porcentaje son adenocarcinomas (95%), siendo únicamente el 4% que presenta una diferenciación transicional y el 1% restante es de estirpe neuroendocrina. Histológicamente, las células del adenocarcinoma de próstata se caracterizan por un núcleo agrandado e hipercromático, con un gran nucléolo, y abundante citoplasma. El 60-70% de las neoplasias se localizan en la zona periférica, el 10-20% en la zona de transición y el 5-10% en la zona central. Sin embargo, en muchos pacientes presenta una localización multicéntrica. (14,36,37)

El grado de agresividad del carcinoma prostático se establece según el **score Gleason**, que permite su clasificación en función del patrón de arquitectura glandular de la neoplasia. Este sistema se sustenta en el modelo de evolución de la neoplasia en el que las glándulas se van desdiferenciando progresivamente hasta que pierden el componente glandular, se transforman

en cordones sólidos y acaban invadiendo el componente fibroso de su proximidad. El score de clasificación va del 1 al 5, de menos atípico a más indiferenciado respectivamente. El anatomopatólogo informará de los dos patrones histológicos más frecuentes, sumándose los dos valores. Según estos valores y su puntuación, se determina el grado de agresividad de la neoplasia:

- Valores por debajo de 6, se consideran una arquitectura celular compatible con tejido normal.
- **Grado 1.** Con puntuación Gleason 3 + 3
- **Grado 2.** Puntuación 3 + 4
- **Grado 3.** Puntuación 4 + 3
- **Grado 4.** Incluye las puntuaciones 4 + 4, 3 + 5 y 5 + 3
- **Grado 5.** Todos aquellos tumores con puntuaciones Gleason que sumen más de 8 (4 + 5, 5 + 4, 5 + 5). (14,22,37,40)

En el carcinoma invasor es muy frecuente la penetración de la cápsula prostática y el siguiente grado de virulencia está relacionada con la afectación de las vesículas seminales. Localmente, también puede llegar a invadir el trigono vesical y, dañando la uretra, producir obstrucción urinaria. Sin embargo, destaca la gran barrera que supone la fascia de Denonvilliers, gracias a la cual es muy poco frecuente la afectación rectal. Regionalmente, son frecuentes las invasiones en los ganglios linfáticos internos, del obturador e iliacos externos mientras que los ganglios iliacos comunes, presacros y paraaórticos sufren una afectación secundaria. (14)

Sintomatología asociada

Se trata de una patología que permanece asintomática en sus estadios precoces debido, principalmente, a su localización preferente en la región periférica de la glándula. En contraposición con la HBP que, al desarrollarse en la región periuretral, produce una repercusión sintomática más precozmente. (35)

Con el crecimiento local del tumor hacia la uretra, el cuello de la vejiga o el trigono, se puede desencadenar sintomatología obstructiva o irritativa, aunque ésta puede estar presente si el paciente padece una HBP sincrónica. (35)

Si la neoplasia alcanza estadios avanzados, una linfadenopatía regional extensa puede producir linfedema en extremidades inferiores. También es probable que puedan aparecer síntomas relacionados con la afectación ósea, debido a la tendencia de este carcinoma a producir metástasis en este tejido, como es la osteodinia; o síntomas derivados de la obstrucción de la

médula ósea y sus raíces nerviosas (parestias, hipotonía en extremidades inferiores, incontinencia urinaria y fecal, o hiporreflexia bulbocavernosa). (14,35)

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de cáncer de próstata se establece histológicamente, tras la toma de biopsia. Para justificar la realización de una biopsia es necesaria la presencia de sintomatología, un tacto rectal sospechoso de malignidad o valores de PSA elevado. (Figura 7) (35,41)

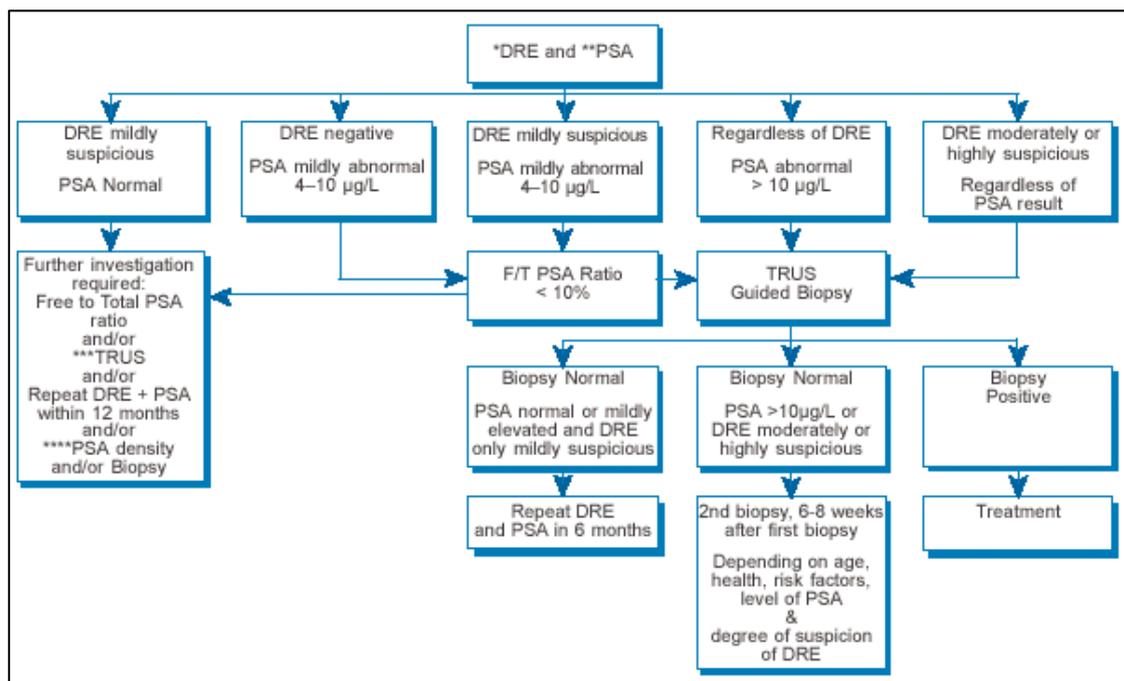


Figura 7. Algoritmo diagnóstico del cáncer de próstata

Tacto rectal (TR). La mayor parte de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden detectarse mediante TR cuando el volumen es de unos 0.2 ml o mayor. Esto la convierte en una prueba de gran relevancia porque en un primer momento permite conocer el estado de la próstata y la presencia de algún nódulo, además de las características del mismo si éste está presente. Tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90%. (35,42)

Se puede realizar en posición de rodillas y codos, en posición lumbosacra o en posición decúbito lateral, a elegir por el examinador según tenga más o menos destreza. (5)

En primer lugar, se realiza una inspección rectal. A unos 7 centímetros internamente, en cara anterior se puede palpar la próstata. En ella hay que analizar su tamaño, su superficie, la consistencia de los lóbulos, que el surco medial no esté desplazado y posibles adherencias a mucosa rectal o tejidos anexos. Se considera sospechoso de neoplasia cuando hay un aumento en la consistencia de la glándula (que en condiciones normales es comparada con la eminencia

tenar) o hay un nódulo asimétrico. Esta exploración permite detectar tumores situados en la región posterior y lateral de la próstata además de aquellos que tengan un diámetro superior a 0,2 cm. (Figura 8) (5,35)

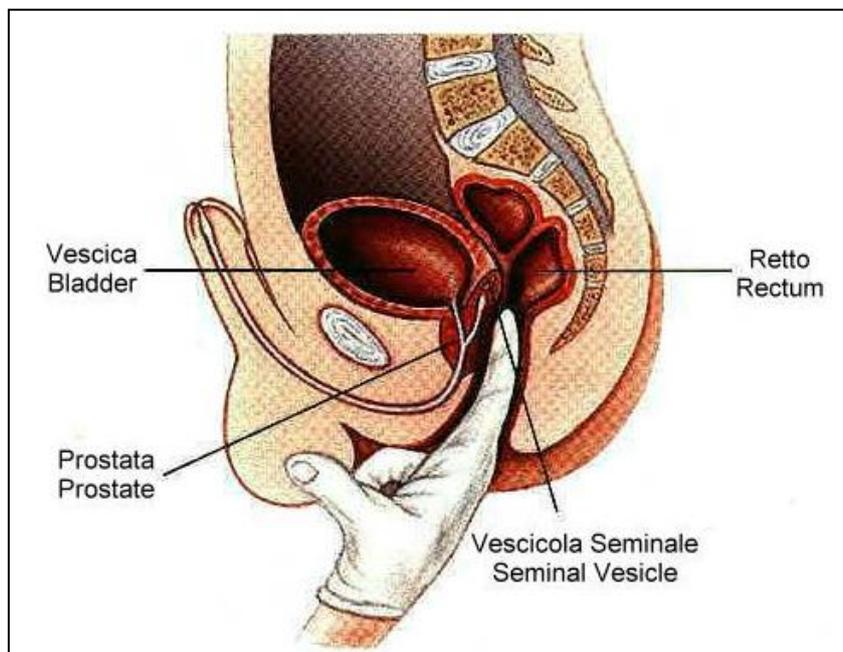


Figura 8. Representación del abordaje del TR

Antígeno Prostático Específico (PSA).

El antígeno prostático específico es una sustancia proteica sintetizada únicamente por las células de la próstata (benignas y malignas) con la finalidad fisiológica de mantener fluido el líquido seminal. Por el suero sanguíneo circula en forma libre o compleja (fijada a proteínas). Es por esta accesibilidad y el carácter propio prostático que se considera un marcador de este órgano. Sin embargo, aunque se utiliza como cribado y control del cáncer de próstata, es un indicador muy poco específico, ya que es un valor que tiene especificidad de órgano, pero no de cáncer, es decir, se eleva en las diferentes circunstancias que puedan afectar a la glándula como es una inflamación, un aumento de volumen o el mencionado cáncer. (14,22)

Se considera que se encuentra en rango de normalidad con una concentración inferior a 4 ng/mL. En el rango 4-10 ng/mL el riesgo de presentar CaP es mayor, con un valor predictivo positivo (VPP) de 20-30%, y a partir de 10 ng/dL el VPP asciende a 70%. Sin embargo, no permite descartar la presencia de CaP con ningún valor, aunque sea inferior a 4 ng/dL. (14,22)

Hay que destacar que los inhibidores de la 5-alfa-reductasa disminuyen su concentración en un 50%. Para mejorar el manejo de este marcador y aumentar su eficacia existen diferentes interpretaciones, como son: la densidad del PSA, la velocidad de aumento del PSA, el cociente PSA/edad y la relación PSA libre/PSA total. (14,22)

Estará indicado tomar biopsias en:

- Los pacientes con un PSA total mayor de 10 ng/mL
- Los pacientes con un PSA total entre 4-10 ng/mL y con una relación PSA libre/PSA total menor del 18%. (22)

Ecografía transrectal con biopsia.

Cada año se realizan un millón de biopsias de próstata en los EEUU y otro millón en Europa. Las guías de práctica clínica recomiendan su realización tras haber objetivado alteraciones en un tacto rectal sospechoso o niveles de PSA elevados por encima de la normalidad, aunque siempre hay que tener en cuenta las condiciones personales y patológicas del paciente, y no se debe realizar la biopsia si no va a influir en el tratamiento del mismo. Una situación en la no está recomendada la biopsia sería en pacientes con niveles de PSA elevado con evidencia de metástasis óseas. (35,37,39,43)

Las biopsias se toman con una pistola automática acoplada a la sonda ecotransdutora. Este procedimiento se realiza con anestesia local, profilaxis antibiótica y sin necesidad de sedación ni ingreso hospitalario posterior del paciente. Hay diversos protocolos en relación al número de biopsias necesarias a tomar y las regiones a biopsiar. Actualmente, se suelen realizar entre 10 y 14 tomas, dependiendo del tamaño de la glándula. Se incide sobre todo en la zona periférica, existiendo también la posibilidad de tomar más muestras de aquellas zonas de apariencia sospechosa, como los nódulos hipoecóicos. (14,35)

Si la biopsia da resultados negativos o no concluyentes, aun con sintomatología asociada y sospecha de posible CaP, es conveniente repetirla, ya que es una técnica con baja especificidad (ya que se ha observado que si de cada 10 pacientes biopsiados, cinco presentaran neoplasia prostática, la biopsia solo diagnosticaría dos de dichos casos).

En estos casos, donde se generan dudas de este diagnóstico, se suelen realizar biopsias por saturación, en la que se realizan más de 20 tomas intentando abarcar más territorio prostático, o biopsia transperineal junto con resonancia magnética multiparamétrica, que se desarrollará más adelante. (14,39)

Estudio de extensión

Una vez se confirma histológicamente el diagnóstico de CaP, se deben realizar pruebas de imagen (TC y RM) para valorar la extensión tumoral y decidir el plan terapéutico. (36)

Tomografía Computarizada (TC) Pélvica. Indicada para el estudio de la afectación ganglionar. No se recomienda para detectar la invasión local tumoral debido a su poca definición en ese tejido. (37)

Resonancia Magnética con sonda endorrectal. Se emplea para determinar extensión extraprostática. Se considera que hay invasión cuando: hay cambios en las vesículas seminales, asimetría entre venas y arterias, ocupación del ángulo recto-prostático, cambios irregulares en la periferia prostática y/o alteraciones en el tejido adiposo periprostático. (37)

Gammagrafía ósea. Permite descartar o confirmar presencia de metástasis óseas. Está indicada en pacientes con sintomatología de afectación ósea o en pacientes con enfermedad local, pero con alta sospecha de metástasis óseas debido al grado y/o estadio de la neoplasia o al PSA. (37,39)

Tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa integrada con TC (PET-TC). De gran utilidad para valorar una recidiva en el caso de ascenso del PSA tras tratamiento curativo. (37)

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico histológico y realizado el estudio de extensión y estadiaje neoplásico, se lleva a cabo un estudio multidisciplinar del caso y se plantea con otros especialistas y con el paciente el plan terapéutico a seguir.

En caso de CaP localizado se puede optar por:

- **Vigilancia activa.** En aquellos tumores de bajo grado. Tiene finalidad curativa, pero, con el objetivo de prevenir tratamiento innecesario y complicaciones irreversibles, se pospone el tratamiento radical realizando un seguimiento de su evolución determinando regularmente el PSA y realizando RMNmp. Si se objetiva evolución de la neoplasia se debe realizar tratamiento activo. (44)
- **Espera atenta (“Watchful waiting”).** En pacientes que no son candidatos a terapia curativa. Consiste en vigilar la progresión del tumor y tratamiento de sus síntomas. Se pueden emplear bloqueantes androgénicos.
- **Prostatectomía radical.** Consiste en la resección total de la glándula junto con las vesículas seminales, y tomar muestra para estudio histológico de los ganglios linfáticos iliacos internos. A pesar de tratar la enfermedad neoplásica, con altísima frecuencia

presentará complicaciones: más del 50% de los pacientes presentará disfunción eréctil y entre 5-25% incontinencia urinaria. (45)

- **Radioterapia.** También es considerado un tratamiento curativo de la enfermedad localizada. Sin embargo, a pesar de producir menos efectos adversos en el paciente, no está exenta de provocar graves secuelas como son proctitis, sangrado rectal o incontinencia. La supervivencia a los 15 años es igual que la prostatectomía. (39)
- **Braquiterapia.** Consiste en depositar semillas radiactivas en el interior de la glándula. Presenta la misma supervivencia que radioterapia y prostatectomía. (14,39,40)

En carcinomas localmente avanzados:

- **Radioterapia con terapia hormonal.** Con el objetivo de disminuir el efecto androgénico sobre las células tumorales y bloquear así su progresión. Se pueden emplear agonistas del receptor de la LH (que reduce por completo la presencia de testosterona en sangre) o antiandrógenos (que impiden el efecto de la hormona en las células). (14,40)

En CaP metastático se puede reducir la progresión mediante:

- **Castración física o química.** Mediante orquidectomía bilateral o con agonistas del receptor de la hormona luteinizante, con el objetivo de frenar el avance de la enfermedad. Se prefiere la castración química. (39,40)
- **Quimioterapia.** Se ha evidenciado que añadiendo el fármaco antimetabólico Docetaxel se incrementa la supervivencia en pacientes con carcinoma avanzado. (46,47)

VI. Avances diagnósticos

Problemática existente con el empleo de la biopsia transrectal de próstata

En un primer momento la biopsia de próstata se realizaba **a ciegas**, guiándose únicamente por el tacto rectal, ya que la ecografía no se aplica al mundo sanitario hasta después de la 2ª Guerra Mundial; y en el campo de la urología no se utiliza por primera vez hasta 1961. En 1967, se describe la primera ecografía transrectal realizada por Watanabe, pero no será hasta finales de los años 80 cuando la ecografía transrectal se convierte en una técnica imprescindible para la **biopsia transrectal ecodirigida**, técnica que presenta una mayor sensibilidad diagnóstica y que facilita la toma de muestras de zonas sospechosas. (48,49)

Sin embargo, el uso de la ecografía transrectal para la toma de biopsia prostática, a pesar de permitir dirigir la biopsia hacia regiones sospechosas, presenta algunas limitaciones: aunque las áreas hipoecóicas tienen dos veces más de probabilidad de ser de carácter neoplásico que las isoecóicas, la mayoría de ellas no lo serán; la mitad de las lesiones neoplásicas con tamaño inferior a 1 centímetro no son detectables mediante ecografía; y entre el 25 y el 50% de las neoplasias prostáticas no se detectarían si sólo se toman muestras para biopsia de las zonas hipoecóicas.(35,37,38,48,50)

Para evitar las limitaciones esta técnica, en los años 90, fue reconocida como patrón de referencia la técnica de **biopsia transrectal sistemática en sexante** (técnica introducida por Hodge en 1989, en la cual guiándose con la ecografía transrectal se toman 6 muestras de la próstata, tres de cada lóbulo, de las zonas craneal, medial y apical periuretrales) tras demostrarse que tenía mayor potencia diagnóstica que el procedimiento estándar previo de tomar biopsias dirigidas por ecografía de las zonas sospechosas de lesión neoplásica. A pesar del uso de la técnica de sexantes, se vio que presentaba una tasa de falsos negativos cercana al 25%.

Para aumentar la sensibilidad de la prueba se incrementó el número de muestras prostáticas a tomar y se aumentó el área de la próstata a biopsiar, dirigiendo las punciones más lateralmente, además de hacia la glándula media, el ápex y la base. Esto hizo que se propusieran diversos esquemas para la toma de muestras (*Figura 9*):

- **Cinco regiones**, en el que a los de la técnica clásica se añaden 2 cilindros de la zona lateral de cada lóbulo y tres de la zona medial, además de un cilindro más en cada región si la próstata es mayor de 50 gramos, de forma que se obtiene al menos un total de 13 cilindros en condiciones normales o 15 en el caso de próstatas con un peso superior a 50g.

- **Doble sexante**, descrita por Levin y cols y consiste en tomar el doble de muestras de cada zona de la técnica sexante clásica y con la misma disposición que ésta.
- **Ocho cilindros**, a la técnica en sexante se añaden dos cilindros de la zona lateral de cada lóbulo y se suprimen las tomas de la zona craneal;
- **Sistemática de doce cilindros**, a la sexante clásica se añaden tres cilindros laterales de cada lóbulo. Esta técnica se considera el esquema estándar hoy en día.
- **Biopsia de saturación**, se emplea en aquellos pacientes con alta sospecha de CaP pero que la biopsia previa es negativa o no concluyente. Se toman unos 23 cilindros mapeando la próstata desde la zona más lateral hacia la zona más medial. El aumento de la detección tumoral (entorno a un 40%) que permiten estos esquemas alternativos es sobre todo debido a las tomas de la zona lateral. En la zona transicional solo se encuentran el 20% de los tumores por lo que no es rentable tomar muestras de esta región en la primera biopsia. Por el contrario, sí que está justificado en una segunda biopsia. (48,51–55)

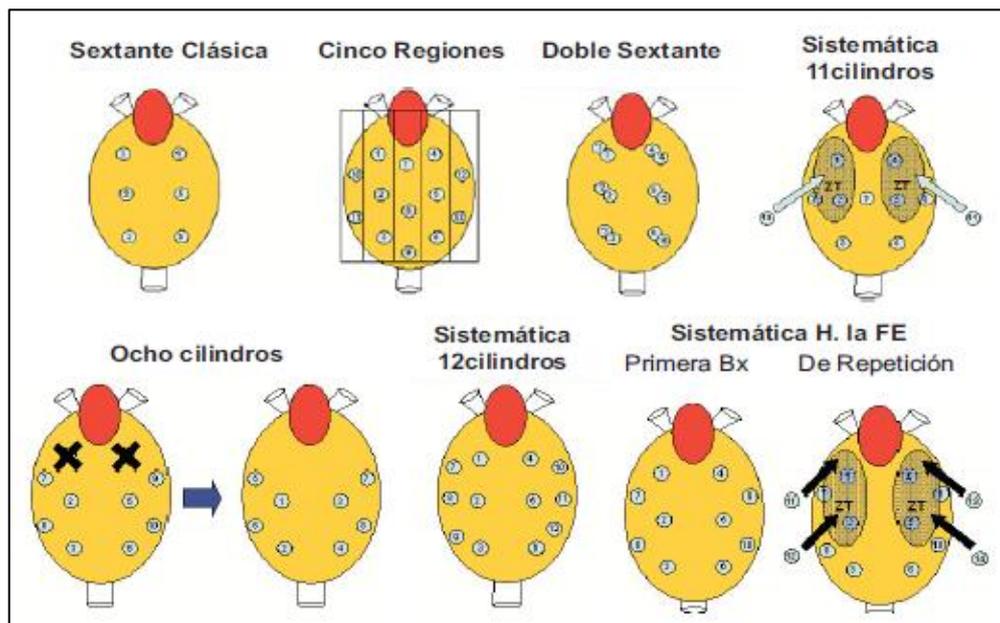


Figura 9. Esquemas de biopsia transrectal

La técnica transrectal destaca por ser la más sencilla, con más corta curva de aprendizaje y la menos costosa económicamente, siendo además una técnica estandarizada y bien tolerada por el paciente. Una vez tomadas las muestras es posible ver ecográficamente el área que se ha muestreado con la marca que deja la aguja en el tejido. (49,51,53,56) Sin embargo, presenta una serie de limitaciones.

Limitaciones:

- Hasta un 40-50% de los pacientes presentarán complicaciones típicas como son la hematoespermia, rectorragia o hematuria. (14,57)
- Mayor riesgo de producir infecciones. Al realizarse las punciones desde una mucosa séptica no es infrecuente la infección local (riesgo del 3-5%). Si se realizan esquemas de biopsia con la toma de muchos cilindros se produce un considerable daño rectal que favorece una significativa translocación bacteriana. Aproximadamente un 1% de los pacientes requerirá hospitalización por urosepsis. También es destacable el aumento de las resistencias bacterianas hacia las quinolonas, que es el tratamiento antibiótico profiláctico más frecuentemente empleado. (14,49,53,57–59)
- Se escapan al diagnóstico entorno al 30% de los CaP (tasa de falsos negativos con biopsia transrectal). (52–54,60)
- Se diagnostican muchos tumores no significativos que no producirán morbilidad ni mortalidad en los pacientes, provocando sobrediagnóstico y su consecuente sobretratamiento. (52,53,61)
- Al realizar un manejo manual se puede producir un posicionamiento inexacto de la guía de la aguja. (62)
- Se puede producir una deformación de la glándula con los movimientos coronales y sagitales de la sonda en el interior del recto. (62)
- Es difícil tomar muestras de la zona anterior, apical y línea media de la base de la próstata, donde es frecuente la presencia de cáncer significativo. Esto impide descartar la enfermedad o realizar un diagnóstico certero del CaP (grado, volumen, estadio, localización y extensión) que permita proponer al paciente planes terapéuticos poco invasivos que eviten la resección prostática (como vigilancia activa o terapia focal) y sus comorbilidades asociadas. (52–54,60,63)

Biopsia transperineal de próstata

El abordaje transperineal de la próstata, a pesar de ser el primero utilizado, ha sido tradicionalmente menos empleado en comparación con la técnica transrectal (únicamente empleada por el 2% de los urólogos estadounidenses a finales de los años 90%) probablemente debido a la complejidad de la técnica y su mayor duración. (51,56,64) Para la toma de muestras prostáticas por abordaje transperineal, existen diferentes técnicas.

Técnica y abordaje de la biopsia transperineal

En ambas técnicas se realiza una preparación preoperatoria similar. Se administra profilaxis antibiótica oral de tres días, comenzando el día previo a la realización de la técnica. La misma mañana de la biopsia se realiza un enema limpiador. Se coloca al paciente en posición de litotomía, se desplaza superiormente el escroto, y se desinfecta el área del periné con solución yodada (Betadine).

- **Técnica del abanico (“Fan technique”).** Bajo control ecográfico transrectal se inyecta anestesia local (Mepivacaina) en el plano subcutáneo del periné, en el espacio entre el recto y la cápsula prostática y en cada lóbulo de la próstata.

Para tomar la biopsia, con control ecográfico transrectal, se inserta la aguja de biopsia en el mismo agujero de la aguja anestésica y se va angulando la aguja como sea necesario, acompañada de un movimiento exactamente paralelo de la sonda ecográfica, para coger muestras de la zona periférica de la próstata, tanto en su línea media como en el centro del lóbulo y las regiones laterales. También se toman muestras de zonas hipoecóicas detectadas. Al cogerse cilindros paralelos longitudinalmente al recto, su práctica totalidad incluye zona periférica. Sin embargo, en una primera biopsia no se toman muestras de la zona anterior. (Figura

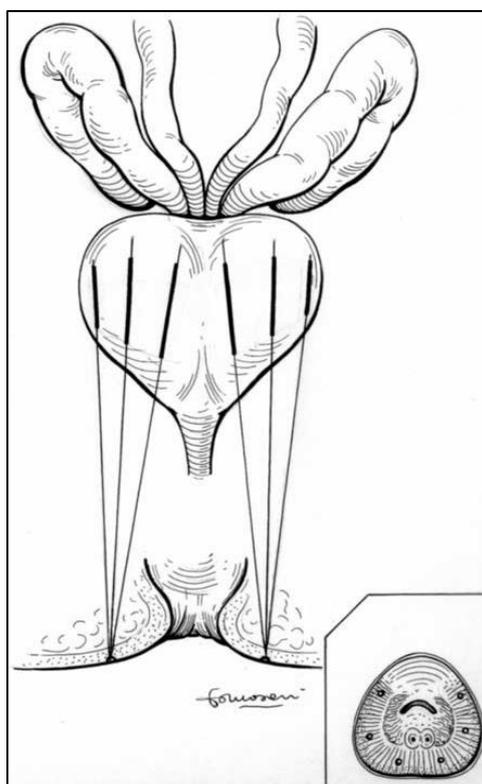


Figura 10. Biopsia en abanico de seis cilindros

10) (51,52,64)

- **Mapeo prostático.** En este caso se emplea anestesia general además de administrar al paciente Tamsulosina perioperatoriamente (para evitar la retención aguda de orina). A la hora de tomar las biopsias, el método consiste en la división de la próstata en 24 cuadrantes de 5 mm. A continuación, empleando una rejilla de braquiterapia (con agujeros cada 5 mm) se toman entre 1 y 3 cilindros de cada sección en función de tamaño de la próstata, que se estima ecográficamente. Se biopsian la región posterior (6 secciones), posterior lateral (6 secciones), anterior lateral (6 secciones), vértice anterior (2 secciones) y la zona transicional (4 secciones). (Figura 11) (48,52–55,60)

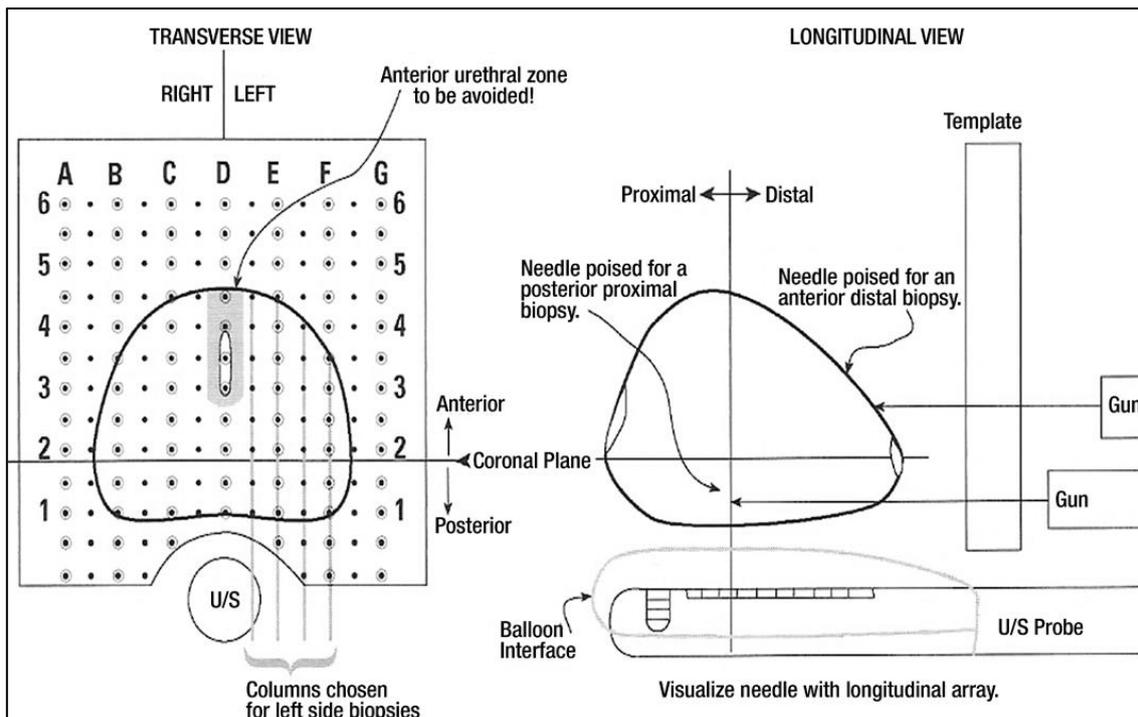


Figura 11. Esquema de biopsia transperineal con rejilla

Ventajas e indicaciones de la biopsia transperineal

Cada cilindro de biopsia incluye más área prostática periférica que la biopsia transrectal. Esta ventaja es más relevante en los pacientes con HBP concomitante, ya que el adenoma comprime la zona periférica, que queda reducida a una fina capa. (51,62)

En la técnica del abanico, la aguja penetra cerca del vértice prostático teniendo fácilmente accesible el área periférica posterior y lateral, que es donde más carcinomas se desarrollan. (51,62)

En el mapeo prostático con rejilla se proporciona acceso a la glándula completa. La detección de neoplasias en un primer abordaje se sitúa en el entorno del 70% (frente al 25-30% de la transrectal guiada por ecografía y el 30-40% con saturación) y en las biopsias realizadas tras una biopsia transrectal negativa se alcanzan valores del entorno del 60%. En consecuencia, se obtienen valores superiores de sensibilidad y valor predictivo negativo, además de un estadiaje más certero. Los CaP detectados con esta técnica son de mayor grado Gleason que los diagnosticados transrectalmente (un aumento del 23%). Además, como entre cada cilindro de biopsia hay una distancia de 5 mm, sólo pasarán desapercibidos aquellos tumores menores de esa longitud y que se encuentren exactamente entre los dos cilindros. (48,52,53,59,62)

Analizando por regiones, se encuentra una alta proporción de CaP significativos en la zona periférica posterior y carcinomas no significativos en la zona transicional. En aquellos pacientes con biopsias transrectales previas negativas aparecen con mayor frecuencia carcinomas situados en la región anterior (es un área habitualmente no explorada con la biopsia transrectal). (48,52–54,60,62)

En relación a las complicaciones, la retención aguda de orina es la primera complicación tras la biopsia perineal con rejilla. De momento no se han observado diferencias significativas en el riesgo de complicaciones en las dos estrategias a pesar de que la biopsia transperineal, por el mayor número de punciones, es considerada una técnica más invasiva y se podría esperar que asocie más morbilidad. Sí que es un abordaje más doloroso y que produce gran inflamación perineal. En algunos estudios se ha observado que al realizar las punciones en superficie estéril (periné esterilizado con Betadine), el riesgo de sepsis es cercano a cero. Algunas guías clínicas australianas proponen emplear cefalosporina de 1ª generación, reservando las quinolonas, o incluso que no sería necesaria profilaxis antibiótica. En consecuencia, es un procedimiento seguro y reproducible. (49,52–54,57,58,65)

Indicaciones:

- Biopsias previas negativas, pero con alta sospecha (PSA elevado, tacto rectal sospechoso o biopsias atípicas con o sin carcinoma intraepitelial)
- Pacientes para los que se considera un tratamiento focal
- Vigilancia activa (52,53,55,60)

Aplicaciones de la Resonancia magnética nuclear multiparamétrica

Ventajas como técnica diagnóstica

La resonancia magnética (RMN) es una de las técnicas de imagen más precisas para analizar la próstata y además es considerada la técnica de imagen de mayor éxito para la detección y caracterización de lesiones neoplásicas (principalmente carcinomas), especialmente en la zona de transición. Permite, en dependencia de los diferentes grados de intensidad de señal en T2 y su disposición en los diferentes planos, distinguir la anatomía zonal de este órgano (zona periférica de mayor intensidad, que la zona central y de transición). (38,52,66–68)

Para la detección de lesiones neoplásicas se emplean técnicas de resonancia magnética multiparamétrica (RMNmp) en parámetros T1, T2, en difusión, y estudio dinámico con contraste

(o perfusión). Para realizar esta técnica, es recomendable preparar al paciente previamente con un enema rectal para disminuir de esta manera la presencia de artefactos producidos por la presencia de gas intraluminal. Se ha demostrado que esta prueba tiene una muy alta sensibilidad (58-96%), especificidad (23-87%) y VPN (63-98%), ya que debido a su alta resolución y contraste de tejido blando es capaz de informar acerca los cambios morfológicos, vasculares, metabólicos y celulares que se producen en el órgano, además del grado de agresividad tumoral. En primer lugar, T1 y T2 proporcionan información anatómica, incluidas posibles extensiones o hemorragias. Para distinguir estas lesiones de posibles patologías benignas se emplean las secuencias de difusión, que al valorar el movimiento de las moléculas de agua permite reconocer el tejido neoplásico, además de estratificar su agresividad en dependencia de la alteración cuantitativa. Finalmente, en función de la captación de contraste de gadolinio y su lavado posterior (más precozmente en tejido neoplásico) también se puede aproximar su agresividad. (Figura 12). (38,43,50,57,62,68–72)

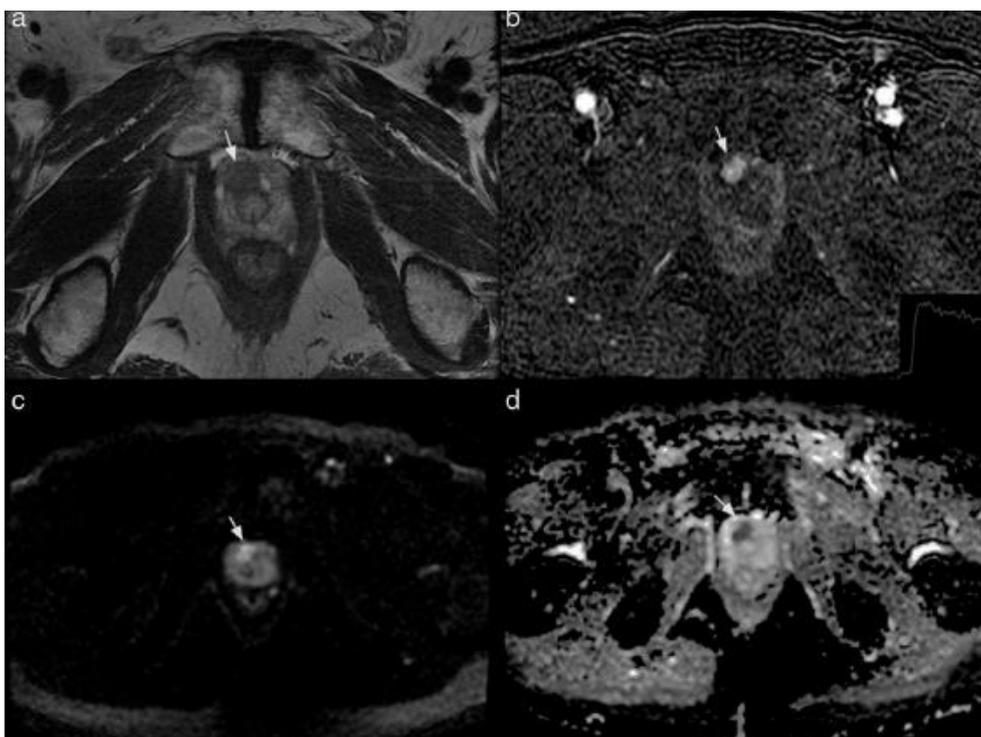


Figura 12. RMNmp en paciente con PSA de 6,3ng/ml y biopsia transrectal ecoguiada previa negativa. a) Imagen en T2 muestra lesión hipointensa en segmento apical anterior. b) Lesión presenta realce precoz en sustracción. c) Es hiperintensa en difusión. d) Tiene coeficiente de difusión bajo.

La RMNmp es capaz de aumentar la detección de CaP clínicamente significativos (el 97%), además de proporcionar información sobre la agresividad del tumor y su estadio, valorando la posible extensión extracapsular. Además, utilizada para dirigir biopsias, permite una valoración del score Gleason más precisa que el procedimiento estándar de biopsias transrectales. (44,59,61,68–70,73)

De esta manera, la RMNmp, frente a las técnicas de biopsia transrectal por saturación y el mapeo prostático transrectal guiado con rejilla previamente comentadas, es considerada como una estrategia adecuada para simplificar la problemática existente de fallos en el diagnóstico por infradiagnóstico o infracaracterización de las lesiones encontradas. (43,59,68,70,74,75)

Ventajas:

- Evitar realizar biopsia de próstata, tanto la primera como sucesivas, en aquellos pacientes con RMN sin lesiones, gracias al alto valor predictivo negativo de la prueba. Salvando al paciente del riesgo que suponen.
- Realizar diagnósticos más certeros con biopsia prostática transperineal dirigida por los hallazgos de la RMN. Esto permite reducir el número de diagnóstico clínicamente irrelevantes.
- Evitar tratamientos excesivos y radicales en pacientes con lesiones clínicamente irrelevantes en RMN.
- Permite al cirujano planificar la intervención con antelación según la afectación o extensión tumoral (44,50,59,61,62,70,72–75)

Biopsia guiada por Resonancia Magnética multiparamétrica

En los últimos años se ha desarrollado la aplicación de la RMNmp para dirigir la biopsia prostática hacia lesiones dominantes, siendo considerada actualmente la técnica más precisa. Hoy en día se emplean varios procedimientos para poner en práctica esta idea: Biopsia cognitiva, programas de fusión, y biopsia en la resonancia magnética. (44,49,62,67,68)

La **biopsia en la resonancia magnética** precisa de multitud de medios y maquinaria robótica específica, siendo cara y de diagnóstico lento, por lo que apenas se utiliza. (67)

En los **programas de fusión** entre RMNmp y ecografía transrectal un programa informático combina automáticamente las imágenes de la resonancia magnética realizada previamente (el contorno prostático y el de las lesiones) junto con la imagen tridimensional de la ecografía transrectal que se está realizando en el momento. Se ha demostrado un aumento en el diagnóstico de carcinomas clínicamente significativos junto con una disminución de aquellos que no producirían una repercusión clínica en el paciente. Además, se objetiva una disminución en el número de cilindros necesarios a tomar para diagnosticar el mismo número de carcinomas que la biopsia transrectal eco-guiada estándar, pero suponen un mayor gasto económico y no proporciona mejores resultados que la biopsia guiada cognitivamente. (43,44,50,57,62,63,67,73)

En la **biopsia guiada cognitivamente**, el urólogo realiza una correlación mental entre la RMNmp realizada previamente (en la que se localizó la lesión dominante) de la que dispone imágenes en pantalla y la imagen procedente de la ecografía transrectal que está realizando en el momento del procedimiento, lo que le permite guiarse. (49,67)

Existen diferentes procedimientos y variantes a la hora de realizar estas técnicas combinadas de biopsia. La biopsia por fusión y la guiada cognitivamente se pueden realizar tanto por un abordaje transrectal como por un abordaje transperineal (rejilla y abanico) siendo ambos abordajes similarmente factibles y efectivos. Actualmente la vía transrectal es más la más utilizada, pero va perdiendo espacio en favor de la transperineal por sus ventajas de ser un acceso estéril y con más alcance de la porción anterior de la próstata. La decisión a la hora de realizar uno de los dos abordajes depende principalmente de las características del paciente y de los riesgos inherentes a cada técnica, como es el mayor riesgo de infección y de sangrado rectal en la biopsia transrectal, y el mayor dolor y los riesgos de la anestesia general que supone la biopsia transperineal. (Figura 13) (49,57)

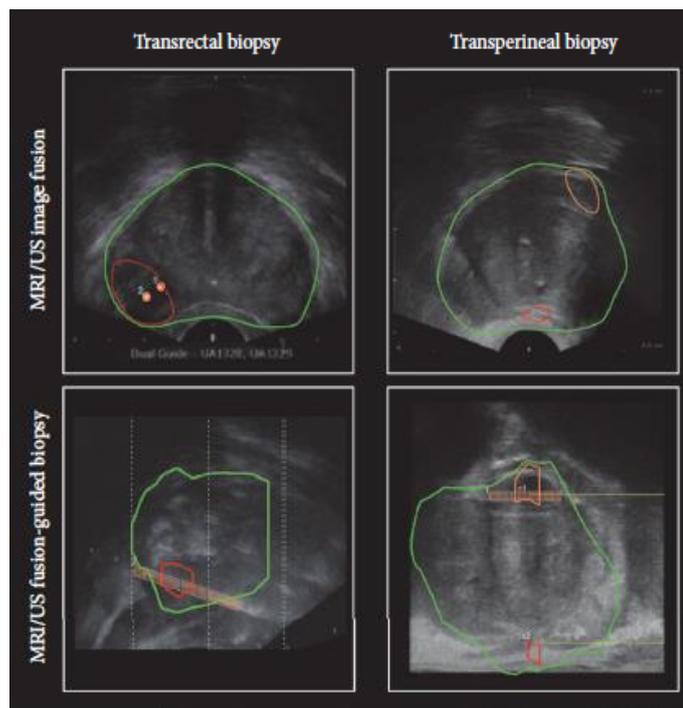


Figura 13. Ejemplos de biopsia dirigida por fusión de MRNmp y ecografía transrectal, una con abordaje transrectal y otra transperineal.

Se considera que las técnicas de biopsia guiadas por RMNmp, a pesar de su mayor eficacia, no serán consideradas como procedimiento estándar debido a su mayor complejidad, coste económico y duración. Sin embargo, se empieza a plantear que podría llegar a ser coste-efectiva a largo plazo gracias a las consecuencias que tendría su mayor exactitud diagnóstica y su consecuente cambio en el plan terapéutico, con un incremento de la vigilancia activa y tratamientos focalizados. De momento, hoy en día, las guías internacionales recomiendan el empleo de biopsia transrectal guiada ecográficamente como procedimiento estándar a la hora de realizar la primera biopsia, pero consideran la utilidad de realizar biopsias guiadas por resonancia magnética en las sucesivas biopsias. (43,49,57,61,62,73,75,76)

VII. Conclusiones

En relación a los dos abordajes de biopsia, transrectal y transperineal, la vía transperineal permite tomar muestras del órgano entero, detecta mayor número de neoplasias, permite una estadificación Gleason más calibrada y disminuye casi por completo el riesgo de sepsis tras la biopsia. Sin embargo, este abordaje es más molesto, requiere anestesia general y es más complejo de realizar. Por ello, este procedimiento estará indicado en aquellas situaciones con alta sospecha de carcinoma prostático que no ha sido detectado en biopsias previas, en pacientes susceptibles de terapia focal o en el control de pacientes en vigilancia activa. Por otro lado, la biopsia transrectal, pese a presentar más falsos negativos, es la técnica utilizada con mayor frecuencia debido a su bajo coste y a que es una técnica mucho menos molesta para el paciente.

Por otro lado, la resonancia magnética multiparamétrica permite con una muy alta especificidad detectar lesiones sugestivas de ser neoplasias e incluso estimar su grado Gleason, todo esto sin los riesgos asociados a pruebas invasivas (como la biopsia) o radiaciones ionizantes. Se debe considerar su aplicación a la hora de controlar la evolución del carcinoma en vigilancia activa, hacer estudios de extensión prequirúrgicos y también para orientar biopsias en pacientes con biopsias previas negativas y que planteen dudas diagnósticas al especialista.

VIII. Bibliografía

Recursos bibliográficos

Se ha realizado una revisión bibliográfica empleando manuales de anatomía y embriología humana. También se han utilizado bases de datos como PubMed o Google académico, primando el empleo del material bibliográfico más reciente.

Para citar las referencias en el texto se ha empleado el gestor bibliográfico Mendeley.

Referencias bibliográficas

1. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana. Descriptiva, topográfica y funcional. Vol 2. 10th ed. Barcelona: Masson; 1999.
2. Rodríguez-López M, Baluja-Conde I, Bermúdez-Velásquez S. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomed. 2007;18:47–59.
3. Amat Muñoz P, Bernal Valls G, Bueno López J. Escolar. Anatomía humana funcional y aplicada. Vol 2. 5th ed. Barcelona: Espaxs; 2008.
4. Testut L, Latarget A. Compendio de Anatomía descriptiva. 22nd ed. Barcelona: Salvat; 1983.
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus. Texto y atlas de anatomía. Vol 2. 3rd ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015.
6. Aumüller G. Prostate Gland and Seminal Vesicles. Berlin: Springer-Verlag; 1979.
7. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana. Vol 2. 4th ed. Médica Panamericana; 2004.
8. Drake R, Wayne Volg A, Mitchell A. Gray: Anatomía para estudiantes. 3rd ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
9. Herranz F. Ecografía transrectal de próstata. 1st ed. Barcelona: Doyma; 1998.
10. Aaron LT, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Clin North Am. 2016;43(3):279–88.
11. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2(1):35–49.
12. Resel L, Vela R, Conejero J, Jimenez F, Vicente J, Rioja L. Hiperplasia benigna de

- próstata. Bases diagnósticas y terapéuticas. 2nd ed. Madrid: Merck sharp & Dohme de España; 1993.
13. Tanagho E. Embryologic development of the urinary tract. *UAU Updat Ser.* 1982;1–8.
 14. Smith, Tanagho. *Urologia General.* 18th ed. Lange; 2013.
 15. López JI, Angulo J. Desarrollo embriológico y postnatal de la próstata. *Fundam la Urol.* 2001;(April):33–53.
 16. Algaba F. Bases morfológicas del desarrollo de la hiperplasia prostática. *Patologia (Mex).* 1993;26:113–9.
 17. Aumuller G. Postnatal development of the prostate. *Bull Assoc Anat (Nancy).* 1991;75(229):39–42.
 18. Alawamlh OAH, Goueli R, Lee RK. Lower Urinary Tract Symptoms, Benign Prostatic Hyperplasia, and Urinary Retention. *Med Clin North Am [Internet].* 2018;102(2):301–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.005>
 19. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am [Internet].* 2016;43(3):289–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.001>
 20. Foo KT. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol [Internet].* 2017;4(3):152–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajur.2017.06.003>
 21. Vicente J, editor. *HBP 2001. Hiperplasia benigna de próstata.*
 22. Grillo C. *Urología.* 1st ed. Ravasi J, editor. Mar de Plata: Universidad FASTA; 2015.
 23. Ko YH, Song PH. Structural Variation of Prostate Urethra Reflected by the Ratio Between Prostate Volume and Prostatic Urethral Length is Associated with the Degrees of Lower Urinary Tract Symptoms. 2016;(October 2014):113–9.
 24. Stamatiou K. Management of benign prostatic hypertrophyrelated urinary retention current trends and perspectives. *Urol J.* 2009;6(4):237–44.
 25. Galosi A, Mazzaferro D, Lacetera V, Muzzonigro G, Martino P, Tucci G. Modifications of the bladder wall (organ damage) in patients with bladder outlet obstruction: ultrasound parameters. *Arch Ital di Urol e Androl.* 84(4):263–7.
 26. NICE Guidelines. Lower urinary tract symptoms in men: management [Internet]. 2010

- [cited 2018 Mar 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>
27. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TIL. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: The HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1924–8.
 28. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* [Internet]. 2015;67(6):1099–109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>
 29. Fujimura T, Kume H, Nishimatsu H, Sugihara T, Nomiya A, Tsurumaki Y, et al. Assessment of lower urinary tract symptoms in and core lower urinary tract symptom score. *BJU Int*. 2011;1512–6.
 30. Suskind AM. Frailty and Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Urol Rep*. 2017;18(9):10–5.
 31. Rosette J De, Alivizatos G, Madersbacher S, Sanz CR, Nordling J, Emberton M, et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. *Eur Assoc Urol*. 2006;
 32. Nickel JC, Méndez-Probst CE, Whelan TF, Paterson RF, Razvi H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2010;4(5):310–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20944799%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2950766>
 33. Paz L, Queiro T. Tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata mediante láser. Propuesta de indicadores para su evaluación. *Avalia-t*. 2009;
 34. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [cited 2018 May 11]. Available from: <https://www.seom.org/>
 35. Cassinello J, González del Alba A, Arranz JÁ. *Monografías de Oncología Médica 2012. Cáncer de próstata*. 1st ed. Madrid: You & Us; 2012.
 36. Swallow T, Chowdhury S, Kirby RS. Cancer of the prostate gland. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2012;40(1):10–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.09.002>
 37. Martínez-Amores Martínez B, Durán Poveda M, Sánchez Encinas M, Molina Villaverde

- R. Actualización en cáncer de próstata. *Med*. 2013;11(26):1578–87.
38. Yang T, Zhang L, Chen Y, Cai Y, Jiang H, Ding Q. The predictive efficacy of hypoechoic lesion in ultrasound for prostate cancer in Chinese people: Five-year experience in a moderated 10-core transperineal prostate biopsy procedure. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(45):79433–40. Available from: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=download&path%5B%5D=18342&path%5B%5D=58818%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=618556334>
 39. Lavery A, Kirby RS, Chowdhury S. Prostate cancer. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2016;44(1):47–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.10.001>
 40. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Jama* [Internet]. 2017;317(24):2532. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.7248>
 41. Ontario Ministry Of Health And Long Term Care. PSA. Summary of the Recommendations. [Internet]. 2012. Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/pub/cancer/psa/psa_summary/summary.html#top
 42. Ruiz A, Perez J, Cruz Y, González L. Actualización sobre cáncer de próstata Update on Prostate Cancer. 2017;(3):876–87.
 43. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review. *Eur Urol* [Internet]. 2015;68(1):8–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.026>
 44. Elkhoury FF, Simopoulos DN, Marks LS. Targeted Prostate Biopsy in the Era of Active Surveillance. *Urology* [Internet]. 2017;112:12–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.09.007>
 45. Abbou C, Dubernard J-M, Salomon L, La Taille A, Hoznek A, Yiou R, et al. Cirugía de la próstata. Elsevier Masson. 2004.
 46. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, et al. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *Eur Urol* [Internet]. 2018;1–12.

Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030228381830246X>

47. Sonnenburg DW, Morgans AK. Emerging Therapies in Metastatic Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(6):1–9.
48. Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzmán S, Delgado Oliva F, Boronat Tormo F, Jiménez Cruz JF. Estrategias para la biopsia de próstata. Revisión de la literatura. *Actas Urológicas Españolas* [Internet]. 2007;31(10):1089–99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480607737701>
49. Grummet J, Pepdjonovic L, Huang S, Anderson E, Hadaschik B. Transperineal vs. transrectal biopsy in MRI targeting. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2017;6(3):368–75. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/13958/15444>
50. Tyloch JF, Wiczorek AP. The standards of an ultrasound examination of the prostate gland. Part 2. *J Ultrason* [Internet]. 2017;17(68):43–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28439429><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5392554>
51. Emiliozzi P, Corsetti A, Tassi B, Federico G, Martini M, Pansadoro V. Best approach for prostate cancer detection: A prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology*. 2003;61(5):961–6.
52. Taira A, Merrick G, Galbreath R, Andreini H, Taubenslag W, Curtins R, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13:71–7.
53. Sivaraman A, Sanchez-Salas R. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. *Int J Urol*. 2015;22:146–51.
54. Ahallal Y, Sanchez-Salas R, Sivaraman A, Barret E, Secin FP, Validire P, et al. Rendimiento clínico de biopsia de mapeo guiada por plantilla transperineal para la toma de decisiones terapéuticas en el cáncer de próstata de bajo riesgo. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2016;40(10):615–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.05.002>
55. Merrick GS, Gutman S, Andreini H, Taubenslag W, Lindert DL, Curtis R, et al. Prostate Cancer Distribution in Patients Diagnosed by Transperineal Template-Guided Saturation Biopsy. *Eur Urol*. 2007;52(3):715–24.
56. Fabiani A, Principi E, Filosa A, Servi L. The eternal enigma in prostatic biopsy access

- route. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2017;89(3):245–6.
57. Tewes S, Peters I, Tiemeyer A, Peperhove M, Hartung D, Pertschy S, et al. Evaluation of MRI/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy Using Transrectal and Transperineal Approaches. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
 58. Toner L, Bolton DM, Lawrentschuk N. Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. *Investig Clin Urol [Internet]*. 2016;57(2):94–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981590>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4791668>
 59. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, Briggs T, Barratt D, Charman SC, et al. The PICTURE study: Diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. *Br J Cancer [Internet]*. 2017;116(9):1159–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.57>
 60. Marra G, Eldred-Evans D, Challacombe B, Van Hemelrijck M, Polson A, Pomplun S, et al. Pathological concordance between prostate biopsies and radical prostatectomy using transperineal sector mapping biopsies: Validation and comparison with transrectal biopsies. *Urol Int*. 2017;99(2):168–76.
 61. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet [Internet]*. 2017;389(10071):815–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
 62. Romero-Selas E, Cuadros V, Montáns J, Sánchez E, López-Alcorocho JM, Gómez-Sancha F. Biopsia prostática transperineal con fusión de imagen ecografía-resonancia magnética. *Sistema Biopsee. Experiencia inicial. Actas Urol Esp [Internet]*. 2016;40(5):295–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.12.002>
 63. Kesch C, Radtke JP, Popeneciu IV, Gasch C, Dieffenbacher SC, Klein T, et al. TOP: Prospective evaluation of a volume based, computer assisted method for transperineal optimized prostate biopsy. *Urol Int*. 2017;99(2):149–55.
 64. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, Li YZ, Yang J, Li YT, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl [Internet]*. 2012;14(2):310–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2011.130>

65. Udeh EI, Amu OC, Nnabugwu II, Ozoemena OFN. Transperineal versus transrectal prostate biopsy. 2015;18(1):110–4.
66. Hricak H, Doms GC, McNeal JE, Mark S, Marotti M, Avallone A, et al. MR imaging of the prostate gland: normal anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(1):51–8.
67. Garcia Bennett J, Conejero Olesti A, Hurtado Salom C, Rebenaque E, Parada D, Serrano Alcalá E, et al. Utilidad de la biopsia guiada cognitivamente por resonancia magnética multiparamétrica para diagnosticar la lesión dominante del cáncer de próstata. *Radiologia.* 2015;57(5):428–33.
68. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J.* 2017;64(2):1–25.
69. Rud E, Klotz D, Rennesund K, Baco E, Berge V, Lien D, et al. Detection of the index tumour and tumour volume in prostate cancer using T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) alone. *BJU Int.* 2014;114(6):32–42.
70. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, et al. Multiparametric MR Imaging for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Validation Cohort Study with Transperineal Template Prostate Mapping as the Reference Standard. *Radiology [Internet].* 2013;268(3):761–9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13120641>
71. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology [Internet].* 2010;255(1):89–99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2843833&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
72. Kenigsberg AP, Tamada T, Rosenkrantz AB, Llukani E, Deng FM, Melamed J, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging identifies significant apical prostate cancers. *BJU Int.* 2017;239–43.
73. March B, Koufogiannis G, Louie-Johnsun M. Management and outcomes of Gleason six prostate cancer detected on needle biopsy: A single-surgeon experience over 6 years. *Prostate Int [Internet].* 2017;5(4):139–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnil.2017.03.007>
74. Patel DN, Nguyen C, Sirohi D, Falahatian V, Saouaf R, Luthringer D, et al. Use of

cylindrical coordinates to localize prostate cancers on MRI and prostatectomy pathology. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2017;35(12):673.e15-673.e20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.08.017>

75. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol* [Internet]. 2018;73(1):23–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.018>
76. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. 2018;1–11.