



Universidad Miguel Hernández

Facultad de Medicina

Departamento de Patología y Cirugía

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y EFICIENCIA DE DOS ESQUEMAS DE PRIMERA BIOPSIA PROSTÁTICA, OCHO Y DOCE CILINDROS, EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA NO PALPABLE (T1c)

Memoria presentada por **D. Juan José Pacheco Bru**, para aspirar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Miguel Hernández, bajo la dirección de los Dres. D. Jesús Romero Maroto y D. Luis Gómez Pérez.

Alicante 2014



D. JESÚS ROMERO MAROTO, Catedrático de Universidad del Departamento de Patología y Cirugía de la Universidad Miguel Hernández de Elche

Y

D. LUIS GÓMEZ PÉREZ, Profesor Asociado del Departamento de Patología y Cirugía de la Universidad Miguel Hernández de Elche

CERTIFICA:

Que la tesis titulada *“Estudio comparativo de la eficacia y eficiencia de dos esquemas de primera biopsia prostática, 8 y 12 cilindros, en la detección de cáncer de próstata no palpable (T1c)”* de la que es autor D. Juan José Pacheco Bru, ha sido realizada bajo mi dirección.

Y tras valorar el trabajo realizado por el aspirante al Título de Doctor,

AUTORIZA:

Su presentación y defensa ante el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Alicante a 13 de marzo de 2014

Fdo. Prof. Jesús Romero Martoto

Fdo: Dr- Luis Gómez Pérez



D. RAFAEL CALPENA RICO, Director del Departamento de Patología y Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

CERTIFICA:

Que, **Juan José Pacheco Bru** ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada ***“Estudio comparativo de la eficacia y eficiencia de dos esquemas de primera biopsia prostática, 8 y 12 cilindros, en la detección de cáncer de próstata no palpable (T1c)”*** cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en San Juan de Alicante a 13 de marzo de 2014

Fdo: Prof. Rafael Calpena Rico
Director Dpto. Patología y Cirugía

A mis padres.
A mi mujer.
A mi hijo.

Punto de partida, guía y motor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo y trabajo de un gran número de personas a las que me gustaría expresar mi agradecimiento.

A mis directores de tesis. Al Dr. Romero Maroto, por su estímulo continuo, ejemplo y referente de honestidad científica para todos aquellos que tenemos la suerte de poder trabajar junto a él. Al Dr. Gómez Pérez, por su apoyo, sugerencias y tiempo dedicado a este proyecto.

A mi compañero y amigo, Cristóbal López López, del que tanto he aprendido y al que tanto cariño le proceso.

A los componentes del servicio de Urología de San Juan. Jose Manuel, Antonio, Ana, Carla, Helena, Lidia, gracias por vuestro ánimo y ayuda incondicional.

A las enfermeras y auxiliares de enfermería de la consulta externa de urología, por su colaboración desinteresada.

A todos los pacientes, verdaderos protagonistas y destinatarios de las investigaciones médicas.

A Anto. Gracias por compartir conmigo los vaivenes de la vida.

Gracias por todo

*“Cree a aquellos que buscan la verdad.
Duda de los que la encuentran”*

André Gide

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.1.1. Incidencia cáncer de próstata	3
1.1.2. Prevalencia	7
1.1.3. Mortalidad	8
1.2. ANATOMÍA	10
1.2.1. Distribución zonal de la próstata	10
1.2.2. Distribución anatómica del cáncer prostático en biopsia	14
1.2.2.1. Estudios en autopsia	14
1.2.2.2. Estudios tras prostatectomía radical	15
1.2.3. Cáncer de próstata insignificante	15
1.2.3.1. Criterios anatomopatológicos de CaP Insignificante	16
1.2.3.2. Criterios preoperatorios predictivos de CaP insignificante	16
1.2.3.3. Cáncer próstata microfocal	18
1.3. BIOPSIA PROSTÁTICA	19
1.3.1. Evolución histórica	19
1.3.1.1. Evolución histórica de la ecografía transrectal	19
1.3.1.2. Evolución histórica de la biopsia prostática	19
1.3.2. Esquemas de biopsia prostática	20
1.3.2.1. Biopsia sextante	20
1.3.2.2. Biopsia extendida	22
1.3.2.3. Biopsia saturación	25
1.3.2.4. Biopsia transrectal vs transperineal	27
1.3.3. Factores de riesgo	27
1.3.3.1. Edad	27
1.3.3.2. Volumen prostático	28
1.3.3.3. PSA	30
1.3.3.4. Tacto rectal	30
1.3.3.5. Imágenes sospechosas en ETR	31
1.3.4. Estudios sobre eficacia y eficiencia esquemas biopsia prostática	32
1.3.4.1. ECAs biopsia prostática	32
1.3.4.2. Metanálisis	35
1.3.5. Situación actual de la práctica clínica de la biopsia prostática	36
1.3.5.1. Situación biopsia prostática en España	36
1.3.5.2. Definición esquema óptimo de biopsia	36
1.3.5.3. Recomendaciones sociedades internacionales	37
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
2.1. VARIABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE EL ESQUEMA INICIAL DE BIOPSIA PROSTÁTICA	41

2.2. PROBLEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DISPONIBLES	41
2.3. NECESIDAD DE DETERMINAR EL ESQUEMA INICIAL DE BIOPSIA MÁS EFICAZ Y EFICIENTE APLICADO A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA	44
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
3.1. HIPÓTESIS	47
3.2. OBJETIVOS	47
4. MATERIAL Y MÉTODOS	49
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	51
4.1.1. Esquema del estudio	51
4.1.2. Estudio piloto de homogeneidad	52
4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO	53
4.2.1. Marco del estudio	53
4.2.2. Definición de la población diana	54
4.2.3. Definición de la población elegible	54
4.2.3.1. Criterios de inclusión	54
4.2.3.2. Criterios de exclusión	54
4.3. MUESTRA	55
4.3.1. Tipo muestreo	55
4.3.2. Determinación del tamaño muestral	55
4.3.3. Marco temporal del reclutamiento	57
4.4. RUTINA DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTO DE BIOPSIA	58
4.4.1. Preparación previa a la biopsia	58
4.4.2. Sistemática el día de la biopsia	59
4.4.3. Asignación aleatoria a un esquema de biopsia	59
4.4.4. Procedimiento de biopsia transrectal de próstata	60
4.4.4.1. Equipo investigador	60
4.4.4.2. Ecógrafo transrectal y sistema de toma de biopsia	60
4.4.4.3. Anestesia	60
4.4.4.4. Cálculo volumen prostático	61
4.4.4.5. Descripción de los esquemas de biopsia	61
4.4.4.6. Procesamiento de las muestras para su remisión al Servicio de Anatomía Patológica	63
4.4.4.7. Valoración dolor	64
4.4.4.8. Valoración complicaciones	64
4.5. VARIABLES DE ESTUDIO	65
4.5.1. Definición de las variables de interés	65
4.5.2. Definición conceptual de las variables y medidas utilizadas	65
4.5.3. Categorización de las variables	70
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	74
4.6.1. Estadística descriptiva	74
4.6.2. Estadística analítica	74
4.7. SEGUIMIENTO SERIE	75
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	76
4.8.1. Autorización comité ético	76

4.8.2. Confidencialidad datos	76
5. RESULTADOS	77
5.1. EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LOS ESQUEMAS DE BIOPSIA	81
5.1.1. Eficacia diagnóstica global	81
5.1.2. Eficacia diagnóstica estratificada	81
5.1.3. Análisis de riesgo	84
5.1.4. Indicadores de eficacia diagnóstica	86
5.1.5. Análisis de la eficacia diagnóstica de las áreas de punción	86
5.2. EFICIENCIA DIAGNOSTICA DE LOS ESQUEMAS DE BIOPSIA	89
5.2.1. Biopsias sucesivas	89
5.2.1.1. Eficacia diagnóstica de las biopsias sucesivas	89
5.2.1.2. Número de biopsias necesarias para detectar un CaP	90
5.2.2. Análisis riesgo sobrediagnóstico y concordancia anatomopatológica	91
5.2.2.1. Riesgo sobrediagnóstico	91
5.2.2.2. Concordancia anatomopatológica	92
5.2.3. Complicaciones	93
5.2.4. Dolor	95
5.2.5. Medidas de impacto o magnitud del beneficio esquema de biopsia	96
6. DISCUSIÓN	99
6.1. EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LOS ESQUEMAS DE BIOPSIA	104
6.1.1. Eficacia diagnóstica global	104
6.1.2. Eficacia diagnóstica estratificada	109
6.1.3. Análisis de riesgo	109
6.1.4. Indicadores eficacia diagnóstica	111
6.1.5. Análisis de la eficacia diagnóstica de las áreas de punción	112
6.2. EFICIENCIA DIAGNÓSTICA ESQUEMAS DE BIOPSIA	115
6.2.1. Biopsias sucesivas	115
6.2.1.1. Eficacia diagnóstica de las biopsias sucesivas	115
6.2.1.2. Número de biopsias necesarias para detectar un CaP	116
6.2.2. Análisis riesgo sobrediagnóstico y concordancia anatomopatológica	117
6.2.2.1. Riesgo sobrediagnóstico	117
6.2.2.2. Concordancia anatomopatológica	118
6.2.3. Complicaciones	120
6.2.3.1. Definición y clasificación	120
6.2.3.2. Prevalencia tasa de complicaciones	122
6.2.3.3. Tipos de complicaciones	123
6.2.3.4. Complicaciones primera biopsia y sucesivas	125
6.2.4. Dolor	126
6.2.5. Medidas de impacto o magnitud del beneficio de los esquema de biopsia	127

7. CONCLUSIONES	129
8. BIBLIOGRAFÍA	133
9. ANEXOS	159
Anexo I.	Declaración CONSORT 161
Anexo II.	Consentimiento informado biopsia prostática 163
Anexo III.	Hoja informativa de preparación prebiopsia 165
Anexo IV.	Hoja informativa específica del estudio 167
Anexo V.	Consentimiento informado específico del estudio 169
Anexo VI.	Tabla números aleatorios 171

TABLAS

Tabla 1.	Tasa incidencia estandarizada cáncer próstata países Unión Europea	5
Tabla 2.	Prevalencia de CaP en estudios autópsidos estratificada por edad	8
Tabla 3.	Clasificación de la división zonal prostática propuesto por Mcneal	10
Tabla 4.	Nomograma Viena	29
Tabla 5.	Tasa detección CaP ajustado por PSA y TR	31
Tabla 6.	ECAS esquemas biopsia prostática	34
Tabla 7.	Características principales estudio	51
Tabla 8.	Estudio piloto de homogeneidad	53
Tabla 9.	Organización asistencial departamento 17	53
Tabla 10.	Esquema de 8 y 12 cilindros Hospital San Juan Alicante	61
Tabla 11.	Sistema clasificación complicaciones Clavien-Dindo	69
Tabla 12.	Categorización variables demográficas	70
Tabla 13.	Categorización variable clínicas	70
Tabla 14.	Categorización variables anatomopatológicas	71
Tabla 15.	Categorización variable tratamiento	73
Tabla 16.	Categorización morbilidad y dolor	73
Tabla 17.	Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio	80
Tabla 18.	Tasa de diagnóstico CaP inicial y al final del seguimiento	81
Tabla 19.	Análisis estratificado por edad	82
Tabla 20.	Análisis estratificado por PSA	82
Tabla 21.	Análisis estratificado por PSA densidad	82
Tabla 22.	Análisis estratificado por volumen	83
Tabla 23.	Distribución exploradores esquemas a estudio	83
Tabla 24.	Tasa diagnóstica por explorador	83
Tabla 25.	Análisis bivariente	84
Tabla 26.	Análisis multivariante	85

Tabla 27.	Indicadores de eficacia diagnóstica de los esquemas de biopsia	86
Tabla 28.	Probabilidad de afectación individual de cada cilindro (Esquema 8)	87
Tabla 29.	Probabilidad de afectación individual de cada cilindro (Esquema 12)	87
Tabla 30.	Tasa diagnóstica media por área biopsia	88
Tabla 31.	Biopsias sucesivas	90
Tabla 32.	Número biopsias hasta el diagnóstico de CaP	91
Tabla 33.	Tumor clínicamente insignificante y CaP próstata microfocal	92
Tabla 34.	Principales tratamientos aplicados por grupo de estudio	92
Tabla 35.	Concordancia Gleason biopsia y pieza prostatectomía	93
Tabla 36.	Incidencia, tipo y clasificación de complicaciones 30 días post-biopsia	94
Tabla 37.	Distribución complicaciones entre el esquema de 8 y 12 cilindros	94
Tabla 38.	Distribución complicaciones entre primera y segunda biopsia	95
Tabla 39.	Puntuación escala numérica de dolor	95
Tabla 40.	Puntuación media dolor	96
Tabla 41.	Tasa diagnóstica y nivel de significación ECAs biopsia prostática	104
Tabla 42.	Tipo esquema aplicados y características basales de las muestras	106
Tabla 43.	Defectos metodológicos y de diseño	108

FIGURAS

Figura 1.	Evolución de la tasa muerte por cáncer y enfermedades cardiovasculares en países desarrollados entre 1973-2006	3
Figura 2.	Estimación de nuevos casos cancer en el mundo y en países desarrollados	4
Figura 3.	Evolución tasa incidencia CaP	6
Figura 4.	Tasa incidencia ajustada en España entre 1975 y 2005	7
Figura 5.	Mortalidad por CaP en España entre 1991 y 2005	9
Figura 6.	Distribución zonal de la próstata según McNeal	11
Figura 7.	Biopsia sextante de Hodges y sextante modificada Stamey	21
Figura 8.	Esquemas biopsia prostática extendida	25
Figura 9.	Probabilidad biopsia positiva ajustada por nivel de PSA	30
Figura 10.	Esquema del estudio	52
Figura 11.	Cálculo tamaño muestral en estudios de contraste de hipótesis	55
Figura 12.	Cálculo P	56
Figura 13.	Valores de $Z\alpha$ y $Z\beta$ para distintos niveles de significación y potencia estadística	56
Figura 14.	Plano coronal de la situación de las punciones en ambos esquemas de biopsia	62
Figura 15.	Plano longitudinal y transversal	63
Figura 16.	Modificación ángulo punción biopsias mediales	63
Figura 17.	Escala numérica de dolor	64
Figura 18.	Cálculo promedio biopsia hasta diagnóstico	75
Figura 19.	Diagrama de flujo de la población a estudio	79
Figura 20.	Diagramas de cajas de las características clínicas según esquema biopsia	80
Figura 21.	Tasa de detección zonal (%) en los dos esquemas de biopsia	88
Figura 22.	Puntuación escala numérica de dolor	96
Figura 23.	Cálculo cociente beneficio / riesgo	97

ABREVIATURAS (Por orden alfabético)

AAR	Aumento absoluto de riesgo
AEU	Asociación Española de Urología.
AUA	American Urological Association
BP	Biopsia prostática o biopsia de próstata
CaP	Cáncer de próstata.
Cap insig	Cáncer de próstata insignificante
cc	Centímetros cúbicos
cm	Centímetro
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials.
DE	Desviación estandar
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETR	Ecografía transrectal
EAU	European Association of Urology
G	Gauges
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
IC	Intervalo de confianza
IJ	Índice de Youden
ITU	Infección tracto urinario
IV	Índice validez
MHz	Megahertzios
ml	Mililitros
n	Número
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng/mL	Nanogramo /mililitro
NND	Número necesario para Dañar
NNT	Número Necesario para Tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PR	Prostatectomía radical

PSA	Antígeno prostático específico
PSAD	PSA densidad
RAO	Retención aguda de orina
RAR	Reducción Absoluta de Riesgo
RI	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
RV	Razón de verosimilitud
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
TR	Tacto rectal
UCI	Unidad Cuidados Intensivos
VP	Volumen prostático
VPN	Valor predictivo negativo
VVP	Valor predictivo positivo
ZC	Zona central
ZP	Zona periférica
ZT	Zona transicional

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. 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 ^{1,2} (Figura 1).

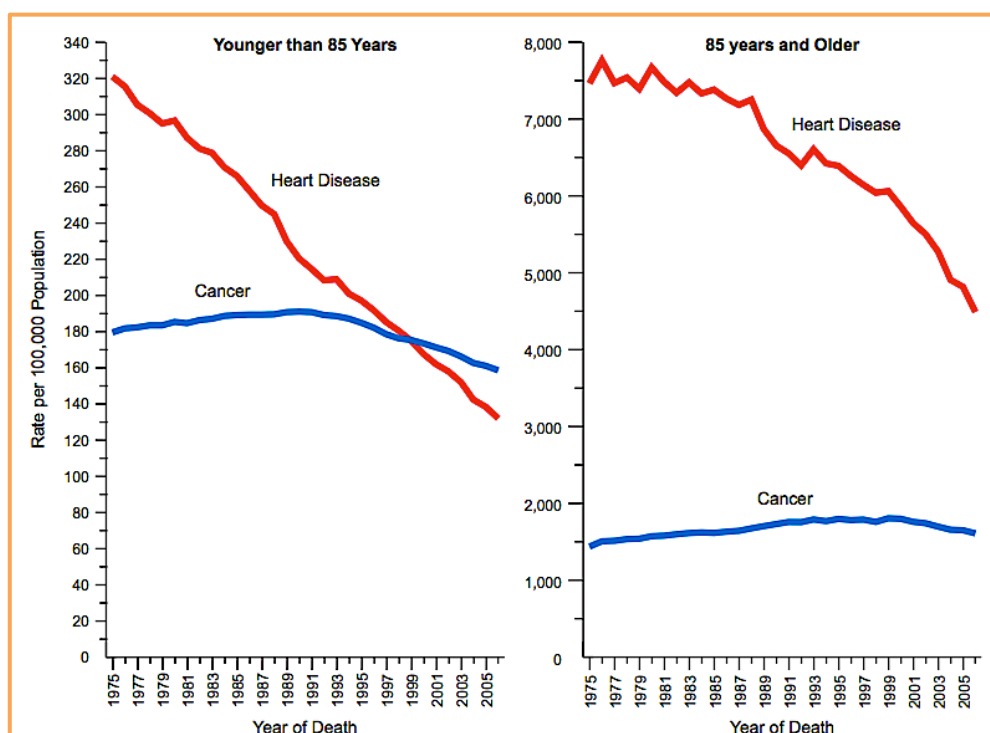


Figura 1. Evolución de la tasa muerte por cáncer y enfermedades cardiovasculares en países desarrollados entre 1973-2006 (National Center for Health Statistics).

1.1.1. Incidencia cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es un problema sanitario mundial de primer orden. La organización mundial de la salud (OMS) por medio de su agencia "*International Agency for Research on Cancer*" (proyecto GLOBOCAN 2008)³, señala que el CaP es

el segundo tumor más frecuente en varones a nivel mundial, sólo superado por el cáncer de pulmón. El CaP representa el 14% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en el mundo (903 400 casos/año) y el 6% de las muertes por cáncer en varones (258 400 muertes/año) ² (Figura 2).

La incidencia de CaP presenta una gran variabilidad geográfica, con tasas de incidencia más elevadas en los países desarrollados: Oceanía, Europa Occidental, Escandinavia y América del Norte. En estos países, el CaP representa entre un 20 y un 25% de todos los tumores de nuevo diagnóstico en varones, posicionándose como el tumor más incidente en varones por delante del cáncer de pulmón y del colorrectal ² (Figura 2).

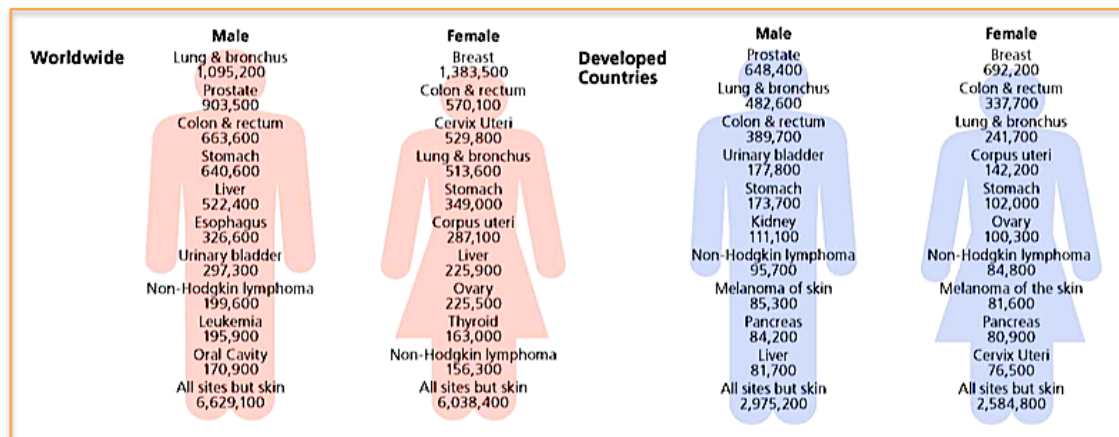


Figura 2. Estimación de nuevos casos cancer en el mundo y en países desarrollados (Globocan 2008, <http://globocan.iarc.fr/>).

En el año 2010, el CaP se situó como el tumor con mayor incidencia en Estados Unidos¹, 217 730 casos/año, lo que representa el 25% de todos los tumores de nuevo diagnóstico en varones. La incidencia estimada osciló entre 160 y 180 casos/100 000 varones/año.

En Europa, el CaP también es el tumor más diagnosticado con 379 097 nuevos diagnósticos en 2008 (20.1%)³. La incidencia en los países de la Unión Europea (UE 25) presenta una amplia variabilidad, que oscila entre los 182 casos por

100000 varones de Irlanda y los 51 de Polonia. En España, la incidencia estimada es de 77.2 casos por 100 000 varones, posicionándose en una situación bajo-intermedia dentro del contexto de la UE (Tabla 1).

Tabla 1. Tasa incidencia estandarizada cáncer próstata países Unión Europea. (Ferlay, Annals of Oncology 2007).

País	Tasa incidencia estandarizada CaP*
Alemania	113.0
Austria	134.6
Bélgica	160.8
Chipre	74.6
Dinamarca	80.3
Eslovaquia	51.2
Eslovenia	70.2
España	77.2
Estonia	65.3
Finlandia	149.7
Francia	133.5
Grecia	81.0
Holanda	98.4
Hungría	83.6
Irlanda	182.0
Italia	108.4
Letonia	85.7
Lituania	109.7
Luxemburgo	93.6
Malta	68.8
Polonia	51
Portugal	101.2
Reino Unido	107.3
Republica checa	76.1
Suecia	157.2
Unión Europea (UE 25)	106.2

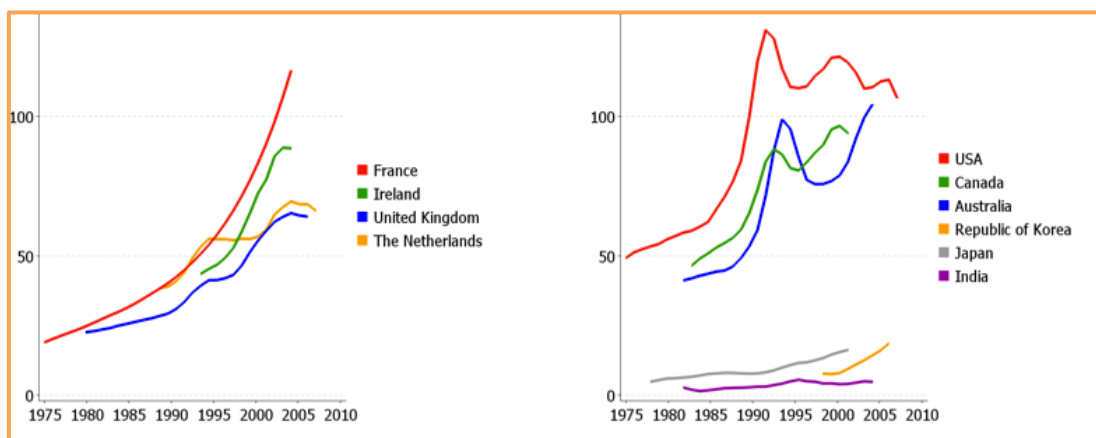
* Tasa incidencia CaP ajustada a la población europea estándar por 100000 habitantes en 2006.

La Asociación Española de Urología (AEU)⁴, en un intento de estudiar la incidencia real del CaP a partir de estimaciones directas, diseñó un registro de base hospitalaria y ámbito nacional en el contexto del Sistema Nacional de Salud. La finalidad de este estudio epidemiológico fue recoger todos los nuevos casos de CaP diagnosticados en el año 2010 en un área que abarcara el 20% de la población española, para a partir de los mismos estimar la incidencia global a nivel nacional. Se diagnosticaron 4087 casos nuevos de CaP en un área que cubría el 21.8% de la

población española. A partir de estos datos, se determinó que el total de nuevos casos de CaP al inferir al 100% de la población Española era de 19107. En el estudio se asumió un 10% de casos diagnosticados en centros privados, por lo que el total de nuevos casos de CaP diagnosticados en España en el año 2010 ascendió hasta los 21 000. A partir de los datos de este registro se obtuvo una tasa de incidencia estimada de 82.27 por cada 100 000 varones y una tasa de incidencia estimada ajustada a población estándar europea de 70.75 casos por 100 000 varones.

En los países desarrollados, las tasas de incidencia de CaP se han incrementado de forma continua durante las últimas tres décadas (Figura 3). Este incremento ha sido atribuido a diversos factores:

- El aumento de la esperanza de vida, con el consiguiente aumento de la edad media poblacional.
- La utilización desde finales de los años 80 del antígeno prostático específico (PSA), lo que posibilitó el diagnóstico del CaP en fase preclínica.
- La mejora y extensión de los métodos diagnósticos por imagen.



La evolución de la tasa de incidencia del CaP en España presenta una curva ascendente, con incrementos de incidencia anuales del 1.3% desde 1975 hasta 1990, que se acentúa con incrementos anuales del 7.3% desde 1990 hasta el 2005⁵. Este aumento no es homogéneo en todos los grupos de edad, con incrementos

anuales más acentuados (14.6%) en el grupo de pacientes más jóvenes (45-64 años) (Figura 4).

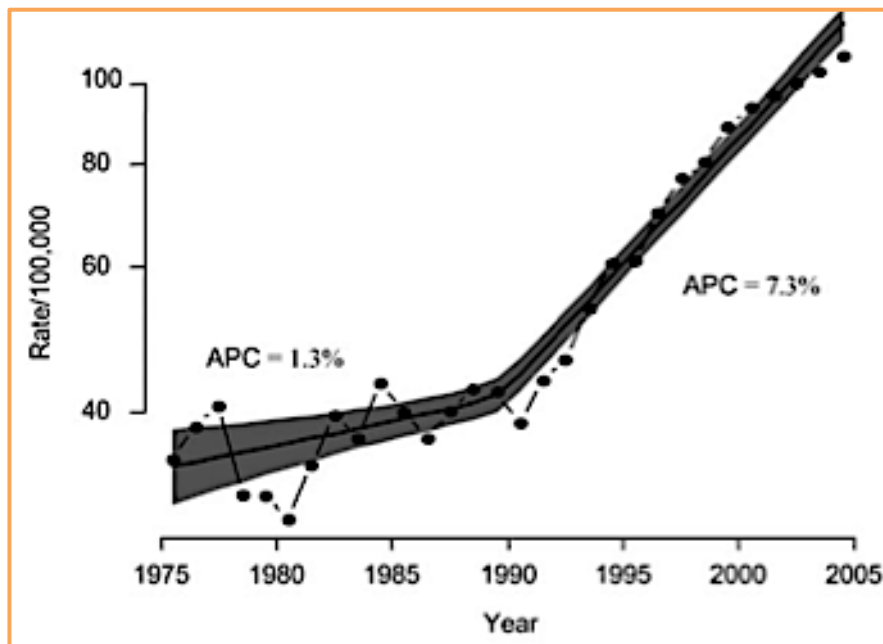


Figura 4. Tasa incidencia ajustada en España entre 1975 y 2005 (Tomado de Larrañaga, *Annals of Oncology* 21 (Supplement 3): 83–89, 2010).

- APC: annual percentage change.

1.1.2. Prevalencia

La prevalencia mide la proporción de personas que, en una área geográfica y un periodo determinado de tiempo, sufren una determinada afectación o enfermedad. La prevalencia se calcula dividiendo el número de individuos que padecen el trastorno entre el del número total de habitantes del área, afectados y no afectados.

El cálculo de la prevalencia del CaP es especialmente complicado debido a que gran parte de los CaP son subclínicos. Muchos autores han intentado determinar la prevalencia global del CaP, incluyendo tanto los casos diagnosticados como los no diagnosticados ^{6,7}. En 1935 el patólogo Rich AR ⁸ fue el primero en observar que el CaP histológico se detectaba con mucha más frecuencia en autopsia de lo que se detectaba clínicamente. Posteriormente, otros autores ^{9, 10}, determinaron que la

prevalencia del CaP aumenta con la edad. En estos estudios, los autores conjeturaron que un paciente que viviera 100 años tendría casi el 100% posibilidades de presentar un CaP histológico.

La prevalencia de CaP “latente” en autopsia oscila entre el 18% y el 39% (27% media) (Tabla 2). El CaP latente se define como aquel clínicamente silente diagnosticado post-mortem en pacientes fallecidos sin antecedente conocidos de CaP.

Tabla 2. Prevalencia de CaP en estudios autópsidos estratificada por edad.

Edad	Sakr ¹⁰	Sanchez ¹¹	Stamatiou ¹²	Sos ¹³	Akpolat ¹⁴
≤39	10%	3.6%	-	15%	-
40-49	30%	8.8%	2.6%	26%	-
50-59	40%	14.3%	5.2%	32.1%	9.5%
60-69	45%	23.8%	13.8%	50%	12.5%
70-79	70%	31.7%	30.5%	64.7%	18.8%
≥80	80%	33.3%	40%	86.6%	37%

1.1.3. Mortalidad

El CaP es la 6ª causa de muerte por cáncer en el mundo y la 3ª en los países desarrollados². En España, el CaP se sitúa como tercera causa de muerte por cáncer en los varones con 5 511 defunciones/año (8.8%), por detrás del cáncer de pulmón y del colorrectal. El CaP presenta una tasa cruda de mortalidad de 29.31 fallecimientos x 100 000 habitantes y una tasa ajustada a una población europea estándar de 21.48 fallecimientos x 100 000 habitantes, sin existir diferencias relevantes entre las diferentes provincias españolas¹⁵.

Los cambios en la mortalidad por CaP en España¹⁶ siguen un patrón bimodal, con un periodo ascendente hasta 1998 con incrementos anuales del 2.1% y un descenso del 2.7 % anual durante la última década, lo que supone una disminución global del 1.3% en los últimos 25 años (Figura 5). La reducción de la mortalidad ha

sido modesta, comparada con el gran esfuerzo realizado en potenciar el diagnóstico precoz del CaP. El incremento del diagnóstico precoz de CaP ha presentado como principal consecuencia negativa un aumento en el sobrediagnóstico del CaP. Estos hechos han sido confirmados en el *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer*¹⁷, que determina que hay que tratar 48 pacientes con CaP para prevenir una muerte.

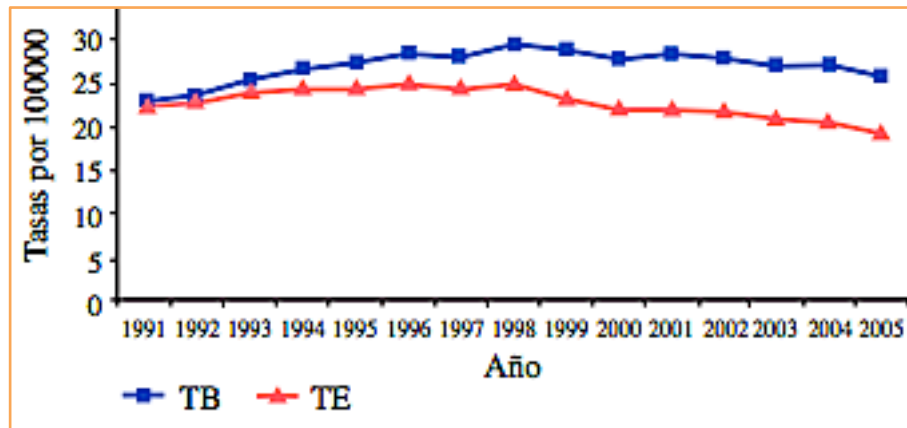


Figura 5. Mortalidad por CaP en España entre 1991 y 2005 (Tomado de Cayuela A. Actas Urol Esp 2008).

1.2. ANATOMÍA

1.2.1. Distribución zonal de la próstata

McNeal¹⁸ publicó por primera vez en 1968 su modelo anatómico zonal de la próstata, complementado en 1981 hasta llegar a su formato actual ^{19,20}. La relevancia y aceptación universal del modelo anatómico de McNeal hace de éste el patrón de referencia de la anatomía zonal prostática.

Según McNeal, la glándula prostática puede ser dividida en zonas glandulares, que suponen dos tercios del volumen prostático²¹, y zonas no glandulares^{18, 22, 20} (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de la división zonal prostática propuesto por Mcneal.

1. Zona glandular	A. Zona periférica B. Zona central C. Zona de transición
2. Zona no glandular	D. Estroma fibromuscular anterior E. Cápsula prostática F. Esfínter preprostático G. Esfínter estriado

En la distribución zonal de McNeal, la clave para entender la anatomía de la próstata es la uretra prostática que no es un tubo recto, sino que se angula 35° en su punto medio, quedando dividida en dos segmentos de igual longitud, el segmento proximal y el segmento distal. El verumontanum marca el origen del segmento distal, en el cual está incluido. La uretra distal recibe los dos conductos eyaculadores, así como los ductos del 95% de la glándula prostática (Figura 6).

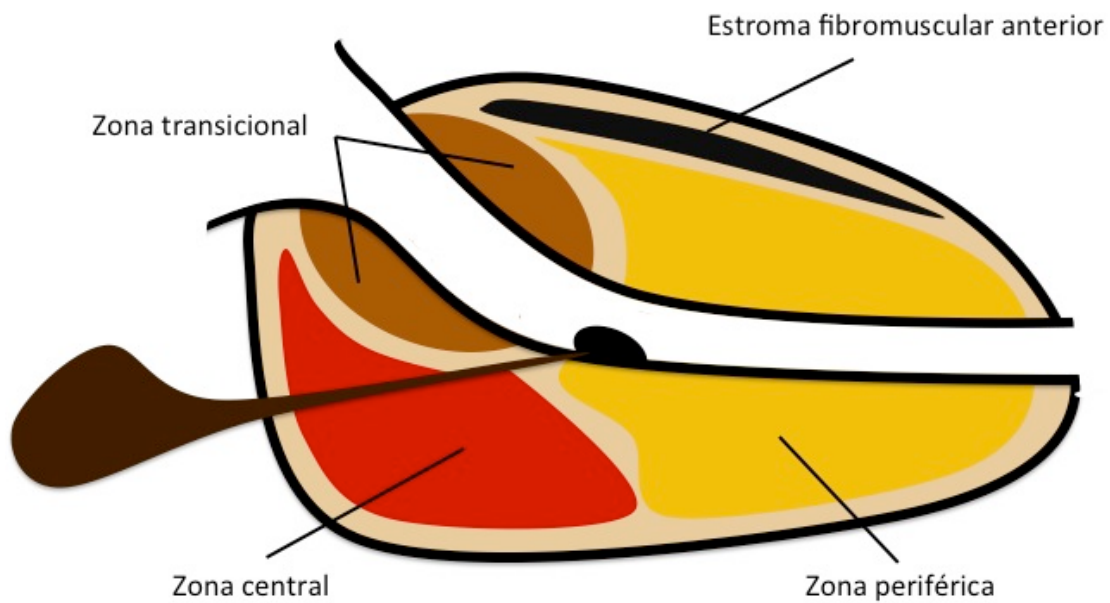


Figura 6. Distribución zonal de la próstata según McNeal

A. Zona periférica

La zona periférica (ZP) forma el aspecto posterior de la glándula prostática, extendiéndose hacia la zona apical donde rodea completamente la uretra (Figura 6). Comprende las superficies laterales, dorsales y apicales de la próstata, lo que supone cerca del 70% del volumen glandular. Está compuesta por glándulas pequeñas y uniformes, cuyos conductos desembocan en la uretra distal ²³. La ZP representa la localización más frecuente de cáncer de próstata y es asiento del 70-80% de las neoplasias y de la mayoría de los procesos inflamatorios ^{11, 24,25}.

B. Zona central

La zona central (ZC) comprende el 25% del tejido glandular prostático. Es la cuña de tejido situada por detrás del segmento uretral proximal que rodea los conductos eyaculadores en su trayectoria hacia el verumontanum (Figura 6). Histológicamente, las glándulas son más grandes y sus ductus drenan alrededor de

la desembocadura de los conductos eyaculadores en el veru montanum²³. El punto en el que las vesículas seminales y conductos deferentes penetran en esta zona para formar los conductos eyaculadores, pico de las vesículas seminales, constituye un punto de debilidad anatómica. Ecográficamente es imposible diferenciar la zona periférica y la zona central, por lo que ambas zonas se evalúan de forma conjunta. A diferencia de la ZP, la zona central es menos sensible a la inflamación y a las neoplasias, siendo el origen del 10-20% de los CaP^{23, 25}.

C. Zona de transición

La zona de transición (ZT) y una pequeña fracción de la misma denominada glándulas periuretrales representan el 5-10% del volumen glandular total. La hiperplasia benigna de próstata (HBP)²¹⁻²³ se origina de forma exclusiva en la ZT al hipertrofiarse ésta con la edad bajo el influjo androgénico. La hipertrofia de la ZT forma los lóbulos laterales mientras que la hipertrofia de las glándulas periuretrales desarrolla lo que comúnmente denominamos como lóbulo medio²¹. La ZT rodea la uretra proximal y se delimita por una banda fibrosa que la separa de la ZC y ZP (Figura 6). Esta banda fibrosa constituye lo que comúnmente denominamos como cápsula quirúrgica, distinguible ecográficamente. Aproximadamente el 20% de los tumores de próstata asientan en la ZT^{13, 25}, aunque únicamente el 2% asientan en ella de forma exclusiva^{26, 27}.

D. Estroma fibromuscular anterior

Se trata de una continuación del músculo detrusor que se extiende por la superficie antero-medial de la próstata (Figura 6) cubriendo los elementos glandulares. Está compuesto por bandas de músculo liso separadas por tejido fibroso²³.

E. Cápsula prostática

Es una lámina de músculo liso recubierta por tejido colágeno de 0,5 mm que rodea la mayoría de la superficie externa de la próstata²³, a excepción de la zona antero-lateral del ápex y del pico de las vesículas seminales donde es prácticamente ausente. La cápsula prostática funciona como una barrera limitante de la extensión extraprostática de las neoplasias prostáticas.

F. Esfínter preprostático

Es una fina lámina de músculo liso que rodea la uretra proximal, lateral y posteriormente, cuya función es la de evitar la eyaculación retrógrada, así como mantener el tono de cierre de la uretra proximal²³.

G. Esfínter estriado

También denominado por Kaye y col.²¹ como esfínter post-prostático. Está formado por fibras de músculo estriado de localización anterior y lateralmente la uretra distal.

1.2.2. Distribución anatómica del cáncer de próstata en biopsia

En los últimos años, muchos autores en un intento de localizar aquellas áreas en las que la biopsia prostática (BP) presenta una mayor eficacia diagnóstica, han estudiado la distribución topográfica del CaP dentro de la glándula.

1.2.2.1. Estudios en autopsia

En 2007 Haas y col.²⁴ publicaron el primer estudio en el que se analizaba la sensibilidad de la biopsia de próstata en la detección del CaP basado en la prevalencia real del mismo. Los autores analizaron 164 próstatas obtenidas de autopsias de varones fallecidos sin historial previo de CaP a las que se sometió a un esquema de biopsia de 18 cilindros (6 ZP medial o parasagital, 6 ZP lateral y 6 ZT). Los autores identificaron focos de CaP en el 29% de los especímenes. La biopsia prostática sólo fue capaz de diagnosticar al 53% de los pacientes con CaP, sin observar ventajas al incluir la ZT puesto que la mayoría de los tumores se detectaron en los doce cilindros de la ZT.

De forma similar, Delongchamps y col.²⁵ aplicaron un esquema de biopsia de saturación de 36 cilindros (12 ZP medial, 12 ZP lateral y 12 ZT) sobre 48 especímenes de próstata obtenidos de autopsias de varones sin historial previo de CaP. Los autores diagnosticaron 12 CaP (25%), la mitad de ellos multifocales, localizándose el 73% de los focos en la zona periférica y el 27% en la ZT. El análisis anatomopatológico de la próstata diagnosticó 5 CaP que no habían sido detectados en la biopsia de saturación (10.4%).

1.2.2.2. Estudios tras prostatectomía radical

De forma paralela, otros autores han correlacionado el grado de concordancia entre los hallazgos de la biopsia prostática y del estudio de la pieza tras prostatectomía radical (PR). Schulte y col.²⁸ analizaron 281 varones biopsiados con un esquema de 12 cilindros (6 sextantes más 6 zona periférica), a los que posteriormente se les realizó una PR. Los autores obtuvieron un valor predictivo positivo (VPP) del 97% y un valor predictivo negativo (VPN) del 30%. En este estudio, la mayoría de los tumores en la pieza de PR fueron multifocales (77.7%) y sólo el 40.4% de los tumores unilaterales en BP fueron verdaderos tumores unilaterales tras PR, por lo que los autores concluyeron que la correlación entre los hallazgos en biopsia y tras PR es pobres, especialmente en pacientes con un único cilindro afecto.

1.2.3. Cáncer de próstata insignificante

El concepto de cáncer de próstata insignificante (CaP Insig) se ha desarrollado de forma progresiva durante las dos ultimas décadas como consecuencia de la migración de grado y estadio del CaP. Esta migración se ha producido por el uso extensivo del PSA en combinación con la utilización de esquemas de biopsia extendida.

En la literatura se han utilizado gran cantidad de términos para definir el CaP Insig como el CaP “indolente”, “mínimo”, “de bajo volumen”, “diminuto” y “microfocal”, aunque los términos más frecuentemente utilizados son CaP insignificante e indolente ²⁹. El término indolente, se usa frecuentemente en nomogramas y hace referencia estrictamente a criterios anatomopatológicos, sin integrar otras variables importantes como por ejemplo la edad ³⁰. El término insignificante, además de los criterios anatomopatológicos, incluye otros factores como la edad o la comorbilidad, por lo que refleja mejor la historia natural de la enfermedad en un paciente individual.

El concepto intelectual de CaP insignificante se ha establecido como “el CaP de bajo grado, bajo volumen, órgano-confinado, en el que la posibilidad de progresión biológica o clínica sin tratamiento es poco probable y que no producirá morbi-mortalidad a la largo de la vida del paciente”.

1.2.3.1. Criterios anatomopatológicos de CaP Insignificante

Stamey y col. fueron los primeros en adelantar el concepto de CaP Insig³¹, validado posteriormente por Epstein y col.³² y Ohori y col.³³. En la actualidad, la definición de CaP Insig más usada se basa en la presencia de los siguientes hallazgos anatomopatológicos tras prostatectomía radical:

1. Gleason ≤ 6 sin presencia de ningún patrón 4 o 5.
2. Enfermedad órgano-confinada, sin afectación extracapsular ni de vesícula seminal.
3. Volumen tumoral < 0.5 cc

La incidencia publicada de CaP Insig. en piezas de prostatectomía radical en pacientes no seleccionados oscila entre un 5 y un 30%^{34, 35}.

1.2.3.2. Criterios preoperatorios predictivos de CaP insignificante

El paso siguiente para evitar el sobretratamiento de este grupo de pacientes fue definir ítems preoperatorios en biopsia que permitieran identificar aquellos pacientes con CaP Insig en la anatomía definitiva.

A. Criterios de Epstein

En 1994, Epstein y col.³² publicaron sus criterios preoperatorios en biopsia, conocidos popularmente como “Criterios de Epstein”. Estos criterios permitían

predecir de forma significativa la aparición de un CaP Insig en la pieza definitiva tras prostatectomía radical, usando el PSA y los hallazgos histológicos de la BP. En el año 2004 Bastian y col.³⁶ actualizaron los criterios de Epstein:

1. Estadio clínico T1c.
2. PSA densidad (PSAD) ≤ 0.15 ng/mL/cc.
3. Gleason ≤ 6 sin presencia de ningún patrón 4 o 5.
4. Menos de 3 cilindros afectados.
5. Afectación de $< 50\%$ del volumen de cada cilindro.

Éstos y otros criterios preoperatorios tienen una gran limitación, pues infradiagnostican un tercio de los tumores, catalogados como clínicamente insignificantes en biopsia y clínicamente significantes en la pieza definitiva³⁷.

B. Modelos preoperatorios alternativos

En un intento de mejorar el valor predictivo de los criterios de Epstein, algunos autores propusieron modelos preoperatorios alternativos. En la actualidad, existe una gran disparidad de criterios³⁸ para incluir a un paciente en vigilancia activa, de los que los propuestos por Dall'Era y col.³⁹ son los más comúnmente usados:

- Gleason ≤ 6 (sin ningún patrón 4 o 5).
- PSA < 10 ng/mL.
- Cinética PSA estable.
- $< 33\%$ cilindros afectados o $< 50\%$ un solo cilindro.

Estos criterios, al igual que ocurre con los criterios de Epstein, infravaloran hasta un tercio de los pacientes.

1.2.3.3. Cáncer próstata microfocal

Para disminuir el infradiagnóstico, algunos autores han utilizado criterios preoperatorios en biopsia incluso más estrictos. De esta forma, se ha introducido el termino de CaP “diminuto” o “microfocal” como aquel tumor que afecta menos del 5% o < 1 mm de un único cilindro. Por desgracia, Harnden y col.⁴⁰ siguen hallando un tercio de pacientes con hallazgos menos favorables en la pieza definitiva.

1.3. BIOPSIA PROSTÁTICA

1.3.1. Evolución histórica

1.3.1.1 Evolución histórica de la ecografía transrectal

Las primeras referencias sobre ecografía prostática se deben a Takahashi, quien en 1963 obtuvo el primer registro ecográfico de la glándula, aunque sin utilidad clínica dada la mala calidad de las imágenes. Watanabe y col.⁴¹ en 1967 obtuvieron las primeras imágenes de utilidad clínica con el uso de un transductor de 3.5 MHz cubierto por un balón con agua. Watanabe fue el gran impulsor de las posibilidades técnicas, desarrollo tecnológico y de la gran difusión de la ecografía transrectal (ETR).

A finales de los 70 y comienzos de los años 80, se introdujeron los escáneres transversales de 3-3.5 MHz con escala de grises, lo que posibilitó la visualización de la arquitectura prostática interna, en la que se diferenciaban dos zonas: la glándula interna y la glándula externa.

En 1985 se introdujeron los primeros transductores biplano de alta frecuencia (5 MHz), que permitieron realizar estudios en el eje longitudinal y transversal, lo que contribuyó al cambio de la naturaleza hiperecogénica del CaP erróneamente aceptada por la mayoría de los urólogos hasta entonces⁴². En 1986 se introdujeron los equipos de 7 MHz, lo que permitió correlacionar las imágenes ecográficas con el modelo anatómico de McNeal²³.

1.3.1.2. Evolución histórica de la biopsia prostática

En 1937 Astraldi publicó la primera descripción de una biopsia prostática transrectal dígito-dirigida. El autor fue muy criticado por la posibilidad de infección en un momento en el que el arsenal antibiótico era muy limitado. En 1960, Parry y Finelly popularizaron la biopsia prostática transperineal dígito-

dirigida con aspiración por aguja, con tasas diagnósticas similares a las de la vía transrectal. En 1988, Radge y col.⁴³ demostraron la superioridad de los dispositivos automáticos de punción frente a la aspiración con aguja en la obtención de tejido prostático.

A finales de la década de los 80, se produjo un cambio fundamental con la incorporación de la ecografía transrectal al armamentario de la biopsia prostática. En 1989 Torp-Pedersen⁴⁴ y Lee demostraron la superioridad de la BP ecodirigida frente a la dígito-dirigida sobre zonas sospechosas al tacto rectal, aumentando su sensibilidad y facilitando la punción de zonas sospechosas. Los autores comunicaron una tasa de detección del 78% con la técnica ecodirigida frente al 50% en la dígito-dirigida. Posteriormente, Hodges y col.⁴⁵ introdujeron la técnica de biopsia sextante, origen de todas las modalidades de biopsia prostática posteriores.

1.3.2. Esquemas de biopsia prostática

1.3.2.1. Biopsia sextante

En 1989 Hodge y col.⁴⁵ publicaron los primeros resultados de la técnica de biopsia sextante en una serie de 136 pacientes con tacto rectal anormal. Los autores obtuvieron un incremento en la tasa diagnóstica de CaP del 10% al comparar la técnica sextante con la técnica de biopsia ecodirigida sobre nódulos hipoecogénicos, por lo que se aceptó de forma casi inmediata como la técnica estándar en la realización de biopsias prostáticas. La técnica consistía en la toma de 6 cilindros, 3 en cada lóbulo, sobre apex, tercio medio y base de la línea parasagital prostática. Esta línea se localiza en un plano intermedio entre la línea media y el borde lateral prostático (Figura 7).

Los autores consideraron que la longitud media de la próstata era aproximadamente de 4 cm, por lo que 3 muestras separadas por 1 cm diagnosticarían la mayoría de los tumores con diámetro igual o superior a 1 cm.

Los autores se basaron en tres hechos para recomendar los esquemas de biopsia sextante:

- Una gran parte de las lesiones hipoecóicas visualizadas en ETR no son cánceres.
- El 50% de los tumores menores de 1 cm no se observan en la ecografía.
- El 50% de los cánceres pasarían desapercibidos si únicamente se puncionaran las áreas hipoecóicas⁴⁶.

Para disminuir el número de falsos negativos, Stamey y col.⁴⁷ propusieron en 1995 desplazar lateralmente las punciones con el objetivo de incluir la mayor cantidad de zona periférica en cada cilindro (Figura 7). Posteriormente, Terris y col.²⁷ comprobaron que la técnica sextante lateral aumentaba el rendimiento diagnóstico en un 14.6% con respecto a la biopsia sextante clásica.

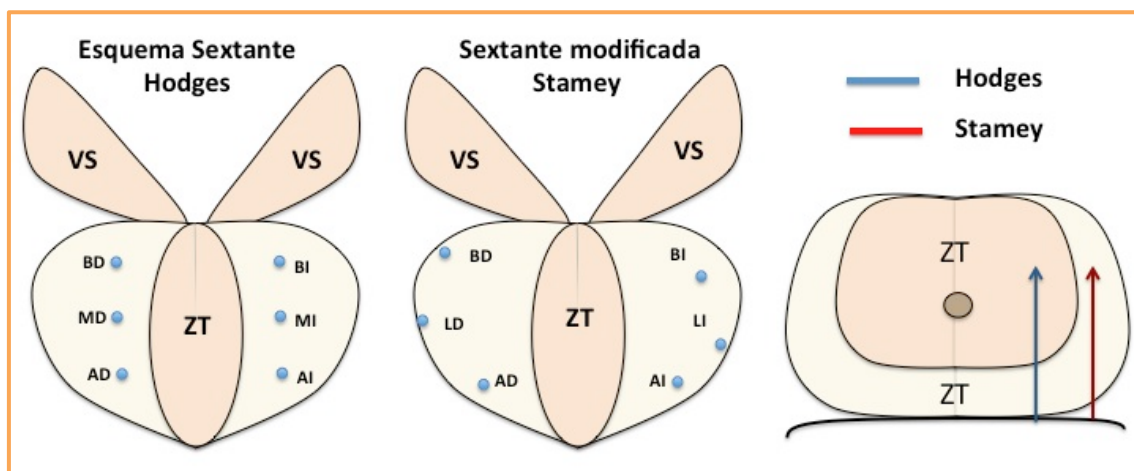


Figura 7. Biopsia sextante de Hodges y sextante modificada Stamey.

Desde su descripción inicial, la biopsia sextante fue asumida por la comunidad urológica como el patrón de referencia de las técnicas de biopsia prostática. Sin embargo, y casi al mismo tiempo, comenzaron a apreciarse algunas limitaciones de la técnica:

- El 20-30% de los pacientes con cáncer de próstata no eran diagnosticados con un esquema de biopsia sextante⁴⁸. En 1997 Stroumbakis y col.⁴⁹

sometieron a una segunda biopsia sextante a 89 pacientes diagnosticados previamente de cáncer de próstata, sin encontrar tumor en el 20% de las segundas biopsias. En el mismo año, Epstein y col. realizaron una biopsia sextante a 193 piezas de prostatectomía radical clasificados clínicamente como T1c, sin hallar tumor en el 30% de los casos.

- B. La rentabilidad de la biopsia sextante disminuye en próstatas de gran volumen, por lo que algunos autores recomiendan aumentar el número de cilindros en estos casos⁵⁰⁻⁵².
- C. El 20% de los tumores asientan en la zona transicional²³, aunque únicamente el 2-4% asientan exclusivamente en esta zona^{25-27, 53}, por lo que incluir cilindros de la ZT en la primera biopsia incrementa muy poco la rentabilidad diagnóstica. Sin embargo, algunos autores identifican un aumento en la rentabilidad de biopsiar la ZT en segundas o posteriores biopsias²⁶. En este sentido, Fleshner y col.⁵⁴ hallan un 16% de tumores localizados de forma aislada en la ZT en pacientes sometidos a rebiopsia.

1.3.2.2. Biopsia extendida

En un intento de superar las limitaciones de la biopsia sextante muchos autores han desarrollado nuevos esquemas de biopsia, fundamentalmente a expensa de aumentar el número de muestras y/o de biopsiar áreas más laterales (cuerno o asta anterior). Este nuevo concepto de biopsia ha sido denominado como biopsia extendida e incluye un grupo variable de esquemas de biopsia, habitualmente entre 8 y 20 cilindros. Por tanto, se puede definir la biopsia extendida o ampliada como aquel esquema de biopsia que presenta como mínimo “ un esquema sextante clásico más cuatro muestras adicionales u ocho muestras directas sobre la zona periférica” ⁵⁵.

A. Esquema de biopsia prostática de las cinco regiones

En 1997 Eskew y col.⁵⁶ presentaron un nuevo esquema de biopsia en el que se divide la próstata en cinco regiones: una central o medial en la que se obtienen 3 cilindros, 2 zonas laterales a la anterior que coinciden con la técnica clásica de Hodge (parasagital) en la que obtiene 3 cilindros y 2 zonas más laterales o externas (cuerno anterior prostático) en las que obtienen 2 cilindros (Figura 8). En total se obtienen 13 cilindros, que se aumentan a 18 (1 cilindro adicional por región) en próstatas > 50 cc. En su serie de 119 pacientes, las biopsias de las regiones más externas diagnosticaban el 88% de los CaP.

B. Sumatorio de dos biopsias sextantes

En 1998 Levine y col.⁵⁷ practicaron 2 biopsia sextantes en la misma visita a 137 pacientes (Figura 8). Los autores observaron una diferencia en la tasa diagnóstica entre ambas series del 28%. Estas diferencias fueron mayores en el subgrupo de pacientes con tacto rectal negativo (cT1C) y PSA < 10 ng/mL.

C. Esquema de 10 cilindros

En 1997 Chen y col.⁵⁸ evaluaron la eficacia de la técnica de biopsia sextante clásica sobre un modelo matemático simulado por ordenador. Los autores detectaron el 73% de los tumores > 0.5 cc con un esquema sextante, por lo que propusieron un esquema de 10 cilindros que permitiría detectar el 96% de los CaP (Figura 8).

En 2001 Gore y col.⁵⁹ realizaron un estudio similar sin detectar diferencias en la tasa de detección de un esquema de 10 cilindros respecto a uno de 12.

D. Esquema de biopsia de 11 cilindros

En el año 2000, Babaian y col.⁶⁰ comunicaron su técnica de biopsia de 11 cilindros, consistente en la realización de una biopsia sextante a la que se añade un cilindro en cada cuerno anterior prostático, más un cilindro de cada zona transicional y un cilindro de la zona más medial (Figura 8). Con esta técnica, se incrementa la rentabilidad diagnóstica en un 33% frente a la técnica sextante clásica, aunque las diferencias no fueron significativas. Los resultados de esta técnica fueron significativamente mejores en aquellos pacientes con tacto rectal normal, sin hallazgos patológico en la ETR y PSA entre 4 y 10 ng/mL. Los autores determinaron que la zona más lateral de la ZP (cuerno anterior prostático) fue donde con mayor frecuencia se diagnosticó cáncer de próstata.

E. Estrategia de ocho cilindros

En el año 2000, Presti y col.⁶¹ realizaron un estudio prospectivo en 483 pacientes utilizando un esquema de ocho cilindros, consistente en la toma de 6 cilindros según el esquema sextante más 1 cilindro en la zona más lateral de cada lóbulo (Figura 8). Esta técnica es similar a la de cinco regiones eliminando las biopsias de la zona media. Con la adición de los cilindros laterales los autores detectaron el 96% de los tumores, mejorando en un 20% los resultados de la biopsia sextante. Las diferencias en la tasa de detección de CaP fueron mayores en el subgrupo de pacientes con PSA < 10 ng/mL y/o próstatas > 50 cc.

F. Estrategia de doce cilindros

En 2004 Singh y col.⁶² propusieron una estrategia de 12 cilindros consistente en la obtención de 6 biopsias según el esquema sextante más 3 cilindros de la zona más lateral de cada lóbulo (Figura 8). Los autores objetivaron un 24% de tumores diagnosticados únicamente en las muestras laterales. Posteriormente, Scattoni y

col.⁶³ compararon dos esquemas de 12 y 18 cilindros, sin observar diferencias en la tasa de detección.

Este hallazgo coincide con los resultados de un amplio metanálisis realizado por Eichler⁶⁴, en el que no se evidenció ninguna ventaja en la obtención de más de 12 cilindros.

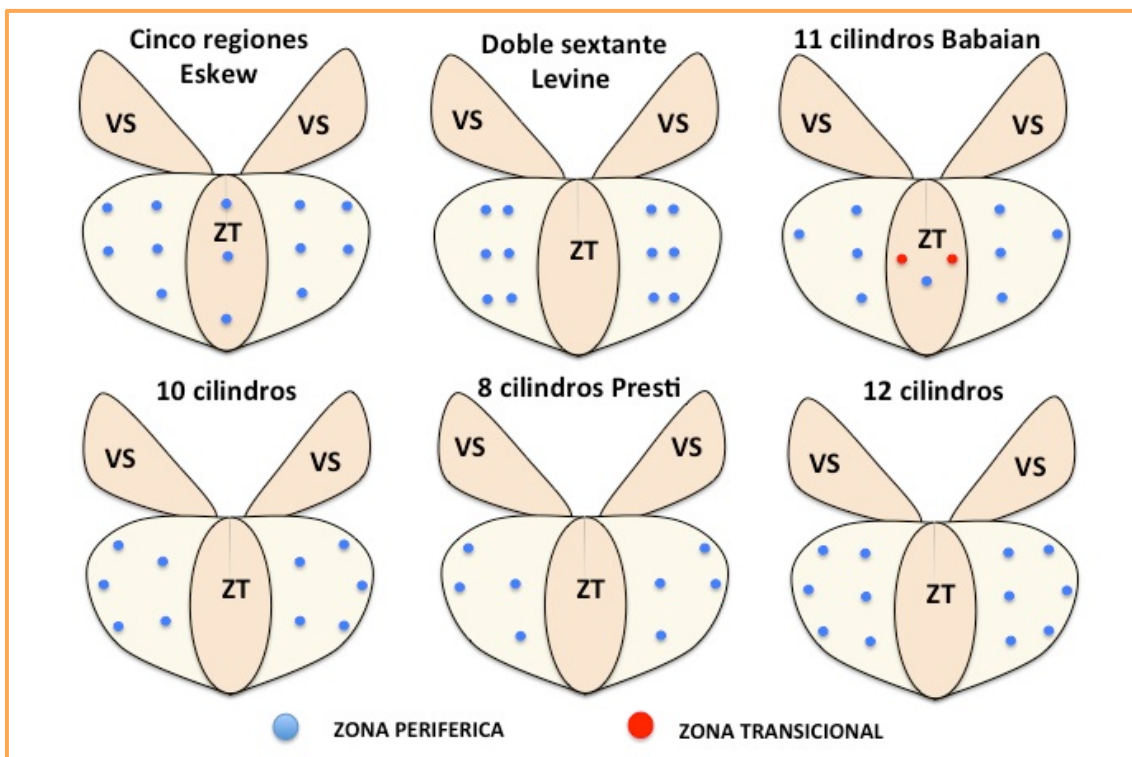


Figura 8. Esquemas biopsia prostática extendida.

1.3.2.3. Biopsia de saturación

La realización de una biopsia extensiva tras una primera biopsia negativa fue introducida por Borboroglu y col.⁶⁵ en el año 2000, siendo Stewart y col.⁶⁶ quienes acuñaron en el año 2001 el término “biopsia de saturación”. Ambos autores realizaron trabajos casi paralelos en pacientes con biopsias sextante previas negativas, sometidos a una segunda biopsia de hasta 45 cilindros (media 23 cilindros), sin apreciar ventajas en la tasa detección de CaP con la obtención de más de 20 cilindros. Desde este momento, el termino biopsia de saturación se ha

utilizado para denominar los esquemas de biopsia de ≥ 20 cilindros, habitualmente biopsia de repetición, aunque en los últimos años han aparecido trabajos en los que se han utilizado esquemas de biopsia de saturación en la primera biopsia⁶⁷. Guichard y col.⁶⁸ publicaron el trabajo más extenso sobre la utilización de un esquema de biopsia de saturación (21 cilindros) en biopsia inicial. Los autores valoraron la tasa de detección de 4 esquemas diferentes de biopsia (6,12,18 y 21 cilindros) en 1000 pacientes consecutivos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la tasa de detección de CaP al aumentar el nº de muestras desde 12 hasta 18 o 21 cilindros. Los autores recomendaron la obtención de 12 cilindros en primeras biopsias o 6 cilindros laterales en el subgrupo de pacientes con TR + y PSA > 20.

Más recientemente, Scattoni y col.^{69, 70} publican un estudio similar realizado en 617 pacientes donde se evaluaba la tasa de detección de CaP de un esquema de biopsia de 24 cilindros. Los autores calcularon la tasa de detección de 255 combinaciones posibles, agrupados en diversos esquemas de biopsia de 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 24 cilindros. Los autores seleccionaron aquellas combinaciones en las que con un menor número de cilindros se detectaban el 95% de los tumores (infiriendo como 100% la tasa de detección del esquema de 24 cilindros). Scattoni observó que la mejor combinación oscilaba entre los 10 y 16 cilindros en función de diversas características clínicas de los pacientes, como eran el tacto rectal, el PSA, el volumen prostático y la edad del paciente. Los autores realizaron recomendaciones específicas según el grupo de riesgo del paciente:

- En pacientes con TR + la combinación más eficiente fue la obtención de 10 cilindros.
- En pacientes con TR negativo la combinación más eficiente fue la obtención de 14 cilindros en próstatas > 60 cc o próstatas < 60 cc y varones > 65 años y la obtención de 16 cilindros en próstatas < 60 cc y pacientes < 65 años.

DeLongchamps y col. evaluaron²⁵ un esquema de biopsia de saturación de 36 cilindros en pacientes fallecidos sin sospecha clínica de CaP, sin apreciar ventajas en la obtención de más de 18 cilindros.

1.3.2.4. Biopsia transrectal vs transperineal

Algunos autores han teorizado sobre las posibles ventajas de la vía transperineal sobre la transrectal, consecuencia de un mejor acceso a zonas difícilmente biopsiables por vía transrectal como la zona anterior y algunas zonas periféricas apicales. En 2003 Emiliozi y col.⁷¹ publicaron el primer trabajo que comparaba la vía transrectal y la transperineal en un mismo paciente. Los autores realizaron dos biopsias sextantes consecutivas en el mismo paciente, una transrectal y otra transperineal, sin detectar diferencias en la tasa diagnóstica entre ambas vías (38% la transperineal y 32% la transrectal). Posteriormente, dos estudios clínicos prospectivos confirmaron la ausencia de diferencia entre ambas vías^{72, 73}.

1.3.3. Factores de riesgo

Una característica casi constante en la mayoría de los estudios sobre esquemas de biopsia prostática es que la existencia de una relación inversamente proporcional entre la presencia de factores que aumentan la probabilidad de que un paciente tenga un CaP y el nº cilindros necesario para diagnosticarlo. Estos factores de riesgo son el aumento de la edad, la disminución del volumen prostático (VP), el aumento del PSA y la presencia de anomalías en el tacto rectal o en la ETR.

1.3.3.1. Edad

Como ya hemos visto previamente, la prevalencia real del CaP en autopsia aumenta significativamente con la edad (Tabla 2). Este dato se ha visto refrendado por estudios “in vivo”, fundamentalmente en biopsias de saturación, como el de Scattoni y col.⁶⁹, en el que se recomienda un esquema de biopsia con menor número de muestras en pacientes mayores de 60 años.

Un segundo aspecto importante, además del aumento de la prevalencia de CaP, es que la edad del paciente determina su expectativa de vida, que determina a su vez

el nº de años en los que el tumor crecerá y producirá morbi-mortalidad. En 1998 Vashi y col.⁷⁴ publicaron el primer nomograma que permitía determinar el nº de muestras necesarias para detectar con un 90% de certeza un CaP en pacientes con PSA < 10 ng/mL, siendo la edad del paciente y el volumen prostático las dos variables fundamentales que determinan el número óptimo de muestras. Basándose en las mismas premisas se desarrollaron posteriormente los nomogramas de Viena (Tabla 4).

1.3.3.2. Volumen prostático

La tasa de detección del CaP esta determinada por el volumen prostático. Uzzo y col.⁵⁰ analizaron 1021 biopsias sextantes, observando que la tasa de detección de CaP en próstatas < 50 cc era significativamente mayor que en próstatas > 50 cc (38% versus 23%). Karakiewicz y col.⁵¹ confirmaron estos hallazgos en un estudio realizado en pacientes con tacto rectal y ETR normales sometidos a una biopsia sextante, en los que observaron una relación inversamente proporcional entre el volumen prostático y la tasa de detección de CaP.

1.3.3.2.1. Nomograma de Viena

En 1998 Vashi y col.⁷⁴ realizaron la primera propuesta de individualizar el nº de biopsias en función de la edad del paciente y del volumen prostático. Los autores desarrollaron un modelo matemático que determinaba el nº mínimo de cilindros necesarios para diagnosticar un CaP clínicamente relevante con una certeza del 90%, en función del volumen prostático y de la edad del paciente. Los autores se basaron en los trabajos de Bostwick y col.⁷⁵ que afirmaban que la posibilidad de metástasis y la supervivencia cáncer específica depende del volumen tumoral. Según estos autores, la probabilidad de desarrollar metástasis de un tumor de 5 cc es del 10%, incrementándose hasta el 87% cuando el volumen tumoral asciende hasta los 20 cc.

Los autores recomiendan ajustar el nº de cilindros a la esperanza de vida del paciente. Por tanto, en pacientes jóvenes con larga esperanza de vida se requiere obtener un número mayor de cilindros para aumentar la probabilidad de detección de tumores de pequeño volumen, en contraposición a aquellos pacientes de mayor edad en los que se requieren menos muestras, pues en estos pacientes sólo será rentable detectar aquellos tumores de mayor tamaño.

Posteriormente, Djavan y col.⁷⁶⁻⁷⁸ basándose en los resultados del “European Prostate Cancer Detection Study” (EPCDS) y de un modelo virtual de biopsia tridimensional obtenido a partir de muestras de prostatectomía, propusieron un modelo similar al que se ha denominado como Nomograma de Viena (Tabla 4).

Remzi y col.⁷⁹ validaron el nomograma al comparar un grupo 502 paciente a los que se biopsió de forma prospectiva siguiendo el Nomograma de Viena con una serie histórica 1051 pacientes biopsiados con un esquema de biopsia octante en el seno del estudio EPCDS. Los autores obtuvieron una tasa de detección del 36.7% usando el nomograma frente al 22% de la biopsia octante. Sin embargo, este estudio presenta algunos problemas metodológicos, como el hecho de no ser un estudio aleatorizado y no ser ambos grupos totalmente comparables al presentar diferencias en la edad media, PSA y porcentaje de TR sospechoso.

Tabla 4. Nomograma Viena.

Volumen prostático	Edad			
	<50	50-60	60-70	>70
20-29 cc	8	8	8	6
30-39 cc	12	10	8	6
40-49 cc	14	12	10	8
50-59 cc	16	14	12	10
60-69 cc	18	16	14	12
>70 cc	18	18	16	14

1.3.3.3. PSA

En todos los trabajos publicados se observa un aumento progresivo en la tasa de detección de CaP al aumentar el nivel de PSA⁸⁰ (Figura 9). Este hecho tiene una influencia capital en el nº de cilindros necesarios para diagnosticar un CaP, pues a mayor probabilidad de que un paciente tenga un CaP menor nº de muestras necesitaremos para diagnosticarlo^{17, 81}. En 2006 Luciani y col.⁸² analizaron la rentabilidad diagnóstica de dos esquemas de biopsia, uno de 6 y otro de 12 cilindros, en 650 pacientes con PSA > 10 ng/mL y TR anormal, sin evidenciar diferencias entre ambos esquemas en este subgrupo de pacientes con alta sospecha de CaP. Resultados similares encontramos en un gran número de trabajos clásicos^{56, 57, 60, 61}.

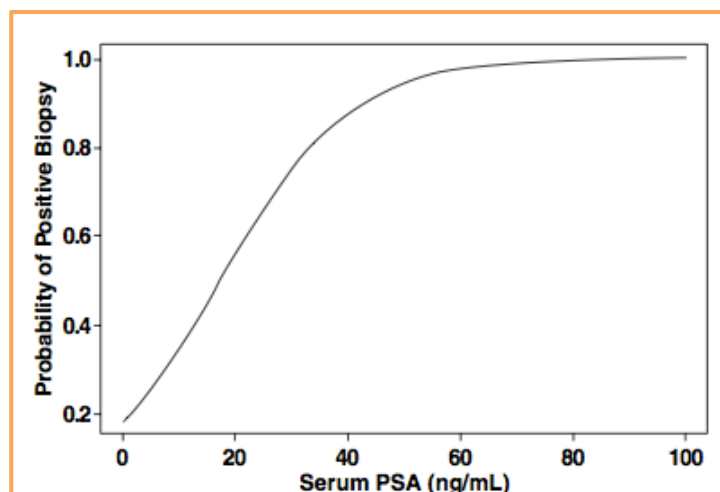


Figura 9. Probabilidad biopsia positiva ajustada por nivel de PSA. Tomado de Grunkemeier N y col.⁸⁰

1.3.3.4. Tacto rectal

La influencia del TR sobre la tasa de detección de CaP es indudable. Scattoni y col.⁶⁹ llegaron a la misma conclusión que Luciani y col.⁸², por lo que no recomiendan la obtención de más de 10 cilindros en pacientes con TR patológico. Reis y col.⁸³ afirman que la presencia de un TR sospechoso es la única variable que aumenta el VPP en el análisis multivariante de su serie.

Potter y col.⁸⁴ analizaron la probabilidad de detección de CaP ajustada por PSA y tacto rectal (Tabla 5). Los autores refieren que para un mismo rango de PSA, la presencia de un TR sospechoso duplica la tasa de detección respecto del mismo grupo con TR no sospechoso.

Tabla 5. Tasa detección CaP ajustado por PSA y TR.

	PSA < 10	PSA 10-20	PSA > 20
TR-	19%	25%	45%
TR+	48%	58%	81%

1.3.3.5. Imágenes sospechosas en ETR

La presencia de lesiones sospechosas en la ETR aumenta la tasa de detección aproximadamente en un 30%. En este sentido, Toi y col.⁸⁵ en un estudio realizado sobre 7426 pacientes informaron que la presencia de lesiones sospechosas en la ETR aumenta la tasa de detección de CaP desde el 30.8% hasta el 57.8%. Gómez-Ferrer y col.⁸⁶ realizaron un análisis de imagen asistido por ordenador en pacientes cT1C y cT2, con una tasa de diagnóstico global del 25%. El 12.6% de los pacientes presentó lesiones descritas como hipoecóicas o sospechosas de cáncer, de las que en sólo el 32% se identificó un CaP.

1.3.4. Estudios sobre eficacia y eficiencia del esquema inicial de biopsia prostática

En los últimos 20 años se han publicado 10 estudios clínicos aleatorizados (ECA) y un metanálisis sobre la eficacia y eficiencia de diversos esquemas de biopsia prostática.

1.3.4.1. ECAs esquemas de biopsia protática

Naughton y col.⁸⁷ publicaron en el año 2000 el primer estudio prospectivo aleatorizado en el que se comparaban dos esquemas diferentes de biopsia prostática. Desde entonces, han aparecido otros nueve estudios de características similares aunque con resultados discordantes (Tabla 6):

- a. Naughton y col.⁸⁷ realizaron un estudio sobre 244 pacientes con PSA entre 2.5 y 20 ng/mL y/o tacto rectal sospechoso, a los que aleatorizaron en 2 grupos (6 y 12 cilindros), sin identificar diferencias en la tasa detección de ambos esquemas (26%- 27%)
- b. Emiliozzi y col.⁷¹ abordaron el mismo tipo de estudio utilizando la vía transperineal sobre 214 pacientes asignados a dos grupos de 6 y 12 cilindros. Los autores hallaron una mejoría significativa en la tasa diagnóstica del grupo de 12 cilindros frente al de 6.
- c. Kim y col.⁸⁸, el mismo año, aleatorizaron 240 pacientes a 2 esquemas de biopsia (6 y 12 cilindros), sin observar diferencias significativas entre los grupos comparados (14.4% vs 17.2%).
- d. Mariappan y col.⁸⁹ aleatorizaron 132 pacientes en 2 esquemas de biopsia, uno fijo frente a otro variable, en el que se ajustó el número de muestras al volumen glandular (<40 cc 8 cilindros, 40-60 cc 10 cilindros, 60-80 cc 12

- cilindros y >80 cc 14 cilindros). Los autores comunicaron una mejor tasa de detección de CaP al analizar de forma conjunta los grupos de biopsia ampliada (30%) frente a la biopsia sextante (17%).
- e. Un año después, Paul y col.⁹⁰ compararon la tasa de detección de un esquema de seis cilindros (32%) frente a otro de 10 (40%).
 - f. En el año 2009, Rochester y col.⁹¹ publicaron el primer estudio que no utilizaba el esquema sextante como grupo control. Los autores compararon dos esquemas de biopsia de 12 y 15 cilindros y obtuvieron unos resultados realmente poco usuales, pues detectaron más tumores con el esquema de 12 cilindros (51.6%) que con el de 15 (41%).
 - g. Ese mismo año, De La Rosette y col.⁹² aleatorizaron 269 pacientes a dos esquemas de biopsia de 8 y 12 cilindros, sin hallar diferencias en la tasa de detección de CaP entre ambos (34.1%-38.3%).
 - h. Lecuona y col.⁹³ realizaron un estudio prospectivo sobre 303 pacientes aleatorizados a un esquema de 8 cilindros o a un esquema de biopsia según el nomograma de Viena, sin hallar diferencias entre ambos grupos (38.4%-35.5%).
 - i. El mismo año, Herranz y col.⁹⁴ publicaron el ECA metodológicamente mejor diseñado realizado hasta la fecha. Los autores aleatorizaron 315 pacientes en 2 grupos de seis y diez cilindros, con tasas de diagnóstico del 25% y 29.8% respectivamente.
 - j. Por último, Rodríguez-Covarrubias y col.⁹⁵ asignaron 150 pacientes a dos protocolos de biopsia de 12 y 18 muestras, con la obtención de tasas de detección del 30.7% en el grupo de 12 cilindros frente al 48% en el grupo de 18.

En la tabla 6 se resumen las principales características y resultados de los ECAs publicados.

TABLA 6. ECAs esquema biopsia prostática

Referencia	Año	Criterios inclusión		Nº cilindros			Tasa diagnóstica		Δ Diagnóstico (%)	p
		PSA+	TR++	n	Esquema A	Esquema B	A(%)	B (%)		
Naughton	2000	2.5-20	Sí	244	6	12	26.0	27.0	+1	0.90
Emiliozzi	2004	>4	Sí	214	6	12	38.0	49.0	+11	0.02
Kim	2004	4-20	Sí	240	6	12	14.4	17.2	+2.8	0.60
Mariappan	2004	4-20	No	132	6	8,10,12,14*	17.0	30.0	+13	0.03
Paul	2005	?	Sí	200	6	10	32.0	40.0	+8	0.04
Rochester	2009	<20	No	244	12	15	51.6	41.0	-10.6	0.12
De La Rosette	2009	>1.25	Sí	260	8	12	34.1	38.3	+4.2	0.48
Lecuona	2010	>2.5	Sí	303	8	N. Viena*	38.4	35.5	-2.9	0.63
Herranz	2010	3.5-20	No	315	6	10	25.0	29.8	+4.8	0.37
Rodríguez	2011	4-20	Sí	150	12	18	30.7	48.0	+17.3	0.02

+ PSA en ng/mL.

++ Inclusión de pacientes con tacto rectal patológico o sospechoso.

* Esquemas de biopsia múltiples.

1.3.4.2. Metanálisis esquemas primera biopsia prostática

En 2003 Donovan y col.⁹⁶ analizaron en el “Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study” 7383 pacientes procedentes de 18 centros. Un total de 861 pacientes (12%) fueron biopsiados al detectarse un PSA elevado, de los cuales se diagnosticó CaP en 224 (26%). A partir de este estudio el “British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study” recomendó la obtención de 10 cilindros en primera biopsia.

En 2006 Eichler y col.⁶⁴ publicaron un amplio metanálisis en el que se analizaron 87 estudios con un total de 20 698 pacientes , de los que sólo 7 (1391 pacientes) fueron ensayos clínicos aleatorizados. Se excluyeron del análisis aquellos estudios que no se comparaban 2 esquemas de biopsia en la misma población o en los que se aplicaron esquemas de biopsia no sistemáticos.

Los autores determinaron que un esquema de 12 cilindros presentaba un riesgo relativo positivo de 1.31 respecto al esquema sextante, sin apreciar ventajas en la obtención de más muestras, por lo que se recomendó la obtención de un máximo de 12 biopsias. Sin embargo, los autores reconocen que estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la evidente heterogeneidad de los estudios analizados (diversos criterios de inclusión, niveles de PSA, TR, Volumen prostático, etc...) y a su pobre calidad global. De los 87 estudios, sólo 28 (32%) describieron los criterios de selección, 18 (21%) informaron con detalle el esquema de biopsia y dentro de los estudios prospectivos aleatorizados, únicamente 3 de 7 describieron el método de aleatorización y sólo en 2 la asignación fue ciega.

1.3.5. Situación actual de la práctica clínica de la biopsia prostática

1.3.5.1. Situación biopsia prostática en España

La práctica clínica de la biopsia de próstata en España no es homogénea, pues se aplican una gran diversidad de esquemas según las preferencias del centro o del urólogo. Un ejemplo de esta disparidad son los resultados del “Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España”^{4, 97, 98}, que determinó que aproximadamente en la mitad de las biopsias realizadas se obtienen entre 8 y 10 cilindros, en el 23% se obtienen entre 11 y 14 cilindros y casi en el 20% se obtienen menos cilindros de los recomendados en las guías clínicas (≤ 7 cilindros)^{99, 100}. En la Comunidad de Madrid, este porcentaje asciende hasta la mitad de las biopsias realizadas a pesar de obtener los datos de grandes centros terciarios, muchos de ellos de referencia a nivel nacional.

En el mismo sentido, Nuñez y col.¹⁰¹ realizaron una encuesta a 290 urólogos sobre el diagnóstico y tratamiento del CaP en su entorno asistencial. Entre otros aspectos, los autores analizaron la variabilidad en la práctica clínica de la biopsia transrectal de próstata, confirmando la gran disparidad de criterios existente, puesto que más de la mitad de los urólogos siguen realizando biopsias sextantes y únicamente un 46% biopsias extendidas.

1.3.5.2. Definición esquema óptimo de biopsia

Los usos de la biopsia han evolucionado en los últimos años desde una función exclusivamente diagnóstica hasta ser utilizada como asistente en el manejo clínico de muchos pacientes. En la actualidad, las características exigibles a un esquema de biopsia para poder ser catalogado como óptimo son la presencia de^{55, 102}:

- Alta sensibilidad que permita detectar adecuadamente los CaP clínicamente significativo sin aumentar la tasa de detección de los CaP insign.

- Alto valor predictivo negativo, que se correlaciona con la seguridad de la prueba, que posibilite tasas bajas de rebiopsias positivas tras una primera biopsia negativa.
- Buena tolerancia con mínimos efectos secundarios.
- Adecuada concordancia entre los resultados de la biopsia y los obtenidos en el estudio anatomopatológico definitivo.

1.3.5.3. Recomendaciones asociaciones científicas respecto al número de cilindros en primera biopsia

- I. La Asociación Europea de Urología (EAU) en sus “Guidelines On Prostate Cancer, Update January 2011”¹⁰⁰ recomienda en la primera biopsia o biopsia basal la obtención de muestras de las áreas más posteriores y laterales de la zona periférica, no recomendándose la obtención de muestras de la zona transicional por su baja rentabilidad. También recomienda la obtención de cilindros adicionales de áreas sospechosas al tacto rectal o en la ecografía transrectal. La biopsia sextante ya no se considera adecuada, debiéndose obtener muestras de al menos 8 cilindros para glándulas de 30-40 ml (Grado comprobación científica: 2a). La obtención de más de 12 cilindros no se recomienda en la primera biopsia (Grado comprobación científica: 1a). En una reciente actualización se recomienda la obtención de 10-12 muestras⁹⁹.
- II. El “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) en sus “NCCN Guidelines™ Version 3.2012. Prostate Cancer Early Detection”¹⁰³ recomienda en la biopsia inicial la obtención de 12 cilindros, 6 sextantes más 6 de la zona lateral periférica, con la obtención de cilindros adicionales ante lesiones palpables o zonas sospechosas en la ETR. La obtención de cilindros de forma rutinaria de la zona transicional no esta recomendada.

- III. La Sociedad Americana de Urología (AUA)¹⁰⁴ en sus últimas “Guidelines for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update” no realizan ninguna recomendación respecto al número óptimo de cilindros.
- IV. En el “British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study”⁹⁶ se recomienda la obtención de 10 biopsias con trocar (grado de comprobación científica: 2a).
- V. La Sociedad Japonesa de Urología en sus “Guidelines on PSA-based screening for prostate cáncer 2010” refiere que el número óptimo de muestras sigue sin establecerse, pero recomienda un mínimo de 6 cilindros¹⁰⁵.
- VI. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda un mínimo de 8 cilindros¹⁰⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la importancia que tiene el diagnóstico de una patología tan prevalente como el cáncer de próstata, no existen directrices claras respecto al esquema inicial óptimo de biopsia y las disponibles presentan un escaso nivel de evidencia, pues están basadas en estudios de escasa calidad global⁶⁴. Como consecuencia, se observa que la práctica clínica de la biopsia prostática en España no es homogénea, pues aproximadamente entre un tercio y la mitad de los procedimientos realizados no se ajustan a los estándares actuales^{4, 98,101}.

2.1. VARIABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES SOBRE EL ESQUEMA INICIAL DE BIOPSIA PROSTÁTICA

En la actualidad, no existe un esquema inicial de biopsia prostática aceptado universalmente, lo que determina la existencia de una gran variabilidad en las recomendaciones relativas al número óptimo de muestras. Estas recomendaciones oscilan desde la ausencia de indicaciones específicas de las guías de la AUA¹⁰⁵, pasando por la obtención de un mínimo de 8 muestras recomendado por la ESMO¹⁰⁶, entre 10 y 12 cilindros propuesto en las guías de la EAU⁹⁹, 10 cilindros según el British Prostate Testing⁹⁶ o 12 cilindros recomendados en las guías de la NCCN¹⁰³ (ver apartado 1.3.5.2).

2.2. PROBLEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DISPONIBLES

Uno de los principales problemas al evaluar la eficacia y eficiencia de un esquema de biopsia prostática es la ingente cantidad de trabajos publicados y al mismo tiempo la baja calidad global de los mismos, ya que la mayoría de ellos son retrospectivos, prospectivos no controlados o controlados no aleatorizados.

De los 2243 artículos realizados en los últimos 20 años sobre biopsia prostática, sólo diez han sido controlados aleatorizados (Ver apartado 1.3.4.1. Tabla 5). Sin embargo, las conclusiones obtenidas en estos ECAs son contradictorias y no resuelven el problema de la investigación, puesto que algunos estudios no encuentran diferencias entre los esquemas comparados ^{87, 88, 91-94} y otros sí ^{71, 89, 90, 95}.

Esta disparidad de resultados se explica en gran medida por la presencia de importantes defectos metodológicos y de diseño, que limitan los resultados y conclusiones obtenidos. Siguiendo los principales puntos de la declaración CONSORT (Anexo I)^{107, 108}, los defectos metodológicos identificados en estos estudios son los siguientes:

1. Nomenclatura. Aunque todos los autores definen sus trabajos como ensayos clínicos aleatorios, la mayoría de ellos no especifican el método de aleatorización, siendo imposible saber si la asignación ha sido realizada de forma aleatoria. La ausencia de una correcta aleatorización o su omisión es crítica, pues pudiera llevar a comparar dos grupos no equilibrados en sus características basales.
2. Ausencia estudio piloto. La realización de un estudio piloto es de vital importancia para descubrir e intentar evitar errores o sesgos en la investigación definitiva. Este tipo de estudios es aun más importante en aquellos estudios en los que participan más de un explorador, ya que su ausencia podría inducir la aparición de un sesgo de diagnóstico.
3. Gran variabilidad en los criterios de inclusión y exclusión, lo que dificulta la comparación de resultados, disminuye la potencia del estudio, aumenta la probabilidad de cometer un error tipo II y aumenta el riesgo potencial de presentar sesgos o factores de confusión al incluir subgrupos con un riesgo más elevado de CaP.

4. Tamaño muestral insuficiente. El cálculo del tamaño muestral es probablemente el punto más crítico, pues en algunos trabajos ni se especifica ni se define el método o los parámetros utilizados para su cálculo, mientras que en otros estudios sí se especifica el método de cálculo muestral, pero es insuficiente para obtener una potencia estadística adecuada (ver apartado 1.4.2 punto 2 y 4.2.2).
5. No comparación de dos esquemas de biopsia extendida. Muchos de los estudios utilizan como grupo control la técnica sextante, esquema no recomendado en la actualidad por ninguna sociedad científica, o comparan un esquema fijo con otro variable, con la consiguiente obtención de varios subgrupos de pequeño tamaño con la consiguiente pérdida de potencia estadística.
6. Ausencia de seguimiento de la serie. Gran parte de los estudios no han realizado un seguimiento adecuado de la serie. Por tanto, no aportan información sobre las tasas de complicaciones específicas de cada esquema ni de los resultados de las biopsias sucesivas, aspectos relevantes desde el punto de vista clínico e imprescindibles para poder definir un esquema de biopsia como óptimo^{55, 102}.
7. Desviaciones del protocolo del estudio.
8. Limitada validez externa. La gran heterogeneidad de las muestras, el uso de esquemas sextantes subóptimos o la presencia de estudios internacionales en los que el factor racial tiene gran impacto, dificulta la extrapolación de los resultados a nuestro medio.

2.3. NECESIDAD DE DETERMINAR EL ESQUEMA INICIAL DE BIOPSIA PROSTÁTICA MÁS EFICAZ Y EFICIENTE APLICADO A LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

La biopsia prostática es un pilar fundamental en el diagnóstico del CaP, siendo una de las técnicas diagnósticas de uso más frecuente en urología. En España, se realizan anualmente unas 60 000 biopsias, que consumen una gran cantidad de recursos humanos, técnicos y económicos del sistema sanitario y generan en los pacientes un gran impacto emocional.

A pesar de ello, no existen estudios clínicos aleatorizados a nivel nacional que comparen la eficacia y eficiencia de dos esquemas de biopsia extendida, pues el único realizado con estas características⁹⁴, utiliza una técnica sextante como grupo control.

Por tanto, sería de gran importancia el conocimiento del esquema inicial de biopsia más eficiente para poder rentabilizar mejor los recursos disponibles y proporcionar el mejor beneficio clínico al paciente.

Por todas estas razones y para poder responder a las cuestiones planteadas, es necesario realizar un estudio más amplio, con un tamaño muestral y potencia estadística adecuada, que evite los defectos metodológicos y de diseño previamente enumerados mediante: la realización de un estudio piloto previo, la asignación aleatoria de la muestra y el enmascaramiento de la asignación, la definición precisa de los criterios de inclusión y exclusión, con un seguimiento adecuado de la serie que permita la comparación de dos esquemas de biopsia extendida.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Un esquema de biopsia prostática de 12 cilindros es más eficaz y eficiente que uno de 8 en el diagnóstico inicial de CaP en pacientes con PSA < 20 ng/ml, tacto rectal negativo y ausencia de imágenes sospechosas en la ecografía transrectal.

3.2. OBJETIVOS

De acuerdo a la hipótesis de investigación se plantearon los siguientes objetivos:

- I. Evaluar la eficacia de dos esquemas de biopsia transrectal de próstata, 8 y 12 cilindros, mediante el análisis de la tasa de diagnóstico inicial de cáncer de próstata en pacientes T1c.
- II. Comparar la eficiencia de un esquema de biopsia de 12 cilindros frente a uno de 8, mediante el análisis de los siguientes parámetros:
 - A. Necesidades de rebiopsias de cada uno de los esquemas.
 - B. Grado de concordancia entre los resultados anatomopatológicos en biopsia y en la pieza definitiva de ambos esquemas.
 - C. Sensación subjetiva de dolor en cada uno de los esquemas.
 - D. Tasa y tipo de complicaciones de los esquemas estudiados.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Las características principales del estudio se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Características principales estudio

Tipo de estudio	Estudio experimental, prospectivo, simple ciego.
Periodo de estudio	Mayo 2008 hasta inclusión todos los elementos muestrales necesarios
Población a estudio	Pacientes del departamento sanitario 17 remitidos al Servicio de Urología del Hospital de San Juan para la realización de una biopsia transrectal de próstata (estudio unicéntrico).
Tipo muestra	Muestreo no probabilístico de tipo consecutivo.
Asignación	Asignación aleatoria simple 1:1.

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio experimental, prospectivo, simple-ciego, mediante asignación aleatoria simple 1:1 a dos esquemas de biopsia transrectal de próstata ecodirigida de 8 y 12 cilindros.

4.1.1. Esquema del estudio

El esquema general del estudio se muestra en la Figura 10.

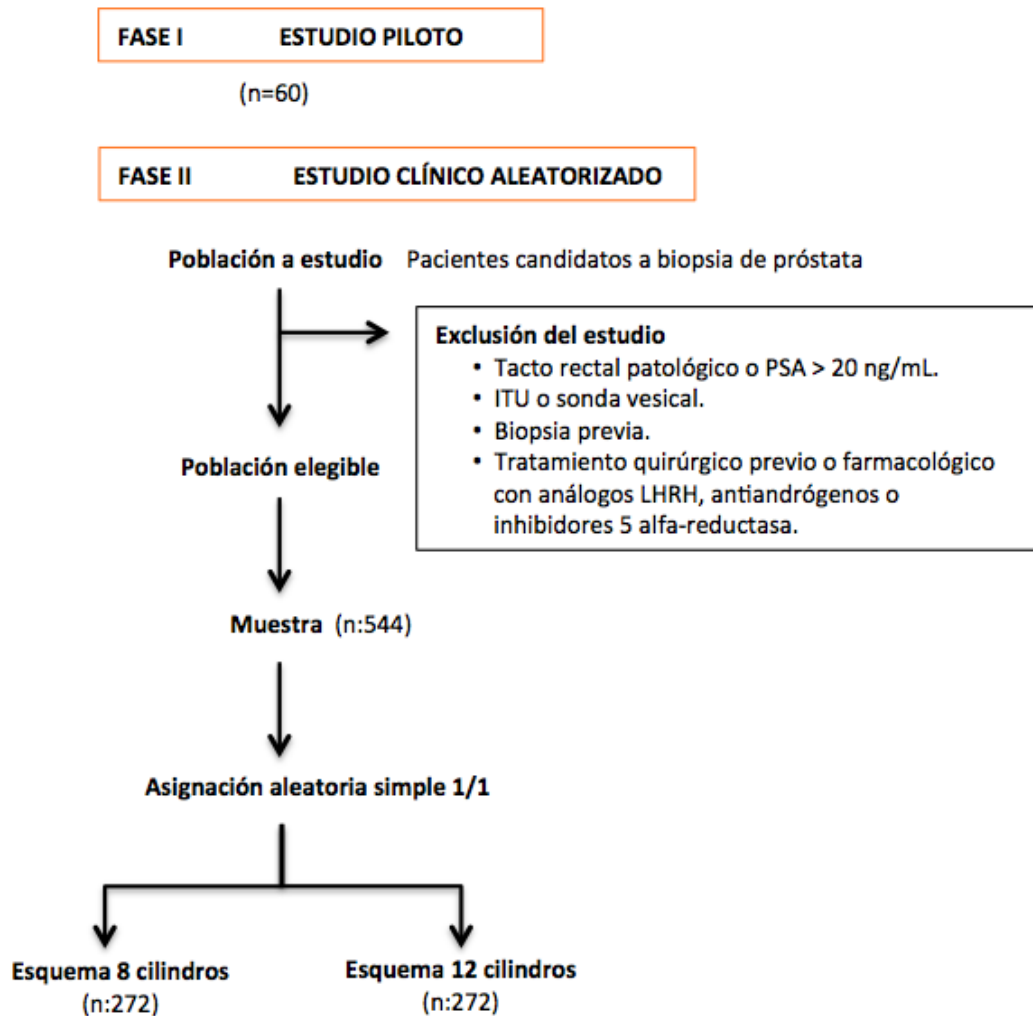


Figura 10. Esquema del estudio

4.1.2. Estudio piloto de homogeneidad

Para minimizar la presencia de un posible sesgo de medición, se realizó un estudio previo de homogeneidad o concordancia entre los dos investigadores participantes en el estudio (investigador A e investigador B). Se analizaron 60 pacientes, 30 por investigador, biopsiados utilizando un esquema de biopsia de 8 cilindros. El estudio piloto no identificó diferencias en la tasa diagnóstica interexplorador ($p=0.19$), iniciándose a continuación el estudio clínico aleatorizado. Los resultados del estudio piloto se describen en la tabla 8.

Tabla 8. Estudio piloto de homogeneidad

	Explorador A	Explorador B	
	n (%)	n (%)	<i>p</i> valor
Tumor No	19 (63.3)	14 (46.7)	0.19
Tumor Sí	11 (36.7)	16 (53.3)	

¹ Chi cuadrado

4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

4.2.1 Marco del estudio

El estudio se realizó en el departamento sanitario 17 de la Comunidad Valenciana (departamento San Juan de Alicante), que cubre la asistencia sanitaria de 228 073 habitantes, de los que 109 750 son varones (Fuente: padrón municipal del año 2011).

La organización asistencial del departamento se resume en la Tabla 9.

Tabla 9. Organización asistencial departamento 17

Hospital de departamento	Hospital Universitario San Juan de Alicante
Centro periférico de atención especializada	Centro de especialidades C/ Gerona
Áreas básicas de salud	C/ Gerona Cabo las Huertas Hospital provincial-Plá Juan XXXIII Santa Faz Xixona Mutxamiel San Juan Campello
Consultorios auxiliares	Aigües Busot Tibi Torremanzanas

4.2.2. Definición de la población diana

La población diana o población a estudio estaba constituida por todos los pacientes pertenecientes al departamento sanitario 17, remitidos a la consulta externa del servicio de urología del Hospital Universitario San Juan de Alicante para la realización de una biopsia prostática.

En todos los casos, la indicación de la biopsia fue realizada por urólogos pertenecientes al Servicio de Urología del Hospital de San Juan, pudiendo proceder los pacientes de las consultas externas del mismo hospital o desde su centro de especialidades.

4.2.3. Definición de la población elegible

La población elegible fue definida como todo paciente perteneciente a la población diana que cumplía todos los criterios de inclusión y no presentaba ningún criterio de exclusión.

4.2.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y menores 80 años.
- Primera biopsia transrectal de próstata.
- PSA total menor de 20 ng/mL.
- Aceptar la participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado específico.

4.2.3.2. Criterios de exclusión

- Tacto rectal sospechoso de cáncer de próstata y/o presencia de nódulos o lesiones sospechosas en la ETR.

- Antecedentes de infección del tracto urinario en los 6 meses previos, retención aguda de orina (RAO) o ser portador de sonda vesical.
- Tratamiento concomitante con análogos LH-RH, antiandrogenos o inhibidores de la 5 α -reductasa.
- Pacientes con antecedentes de cirugía prostática en cualquiera de sus variantes.
- Antecedente de biopsia prostática previa.
- No cumplir todos y cada uno de los criterios de inclusión vistos previamente.

4.3. MUESTRA

4.3.1. Tipo muestreo

Muestreo no probabilístico de tipo consecutivo.

4.3.2. Determinación del tamaño muestral

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula (Figura 11), que permite calcular el tamaño muestral en estudios de contraste de hipótesis en los que se comparan dos proporciones.

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

Figura 11. Cálculo tamaño muestral en estudios de contraste de hipótesis.

Donde:

- n es el número de sujetos necesarios en cada una de las muestras.
- Z_{α} es el valor Z correspondiente al riesgo α .
- Z_{β} es el valor Z correspondiente al riesgo β .

- P_1 es el valor de la proporción en el grupo de referencia o control.
- P_2 es el valor de la intervención en el grupo nuevo.
- P es la media de las dos proporciones P_1 y P_2 (Figura 12).

$$P = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Figura 12. Cálculo P

Los valores Z_α según la seguridad y Z_β según la potencia del test se indican en la Figura 13.

Significancia (α)	Valor de Z_α		Potencia (1 - β)	Valor de Z_β
	Prueba 1 cola	Prueba 2 colas		
0.01	2.326	2.576	0.80	0.842
0.05	1.645	1.960	0.90	1.282
0.10	1.282	1.645	0.95	1.645
			0.99	2.326

Figura 13. Valores de Z_α y Z_β para distintos niveles de significación y potencia estadística.

El tamaño muestral del estudio se calculó asumiendo un error Alfa de 0.05 (nivel confianza del 95%), un error Beta de 0.2 (poder estadístico del 80%), para un contraste unilateral de hipótesis, una tasa de diagnóstico del 25% en el esquema de biopsia de 8 cilindros (esquema utilizado como patrón de referencia), esperando encontrar unas diferencias entre ambos esquemas de biopsia del 10%.

La tasa diagnóstica del esquema de referencia de 8 cilindros (25%), se obtuvo a partir de la serie histórica del servicio y de los resultados de estudio piloto en pacientes con los mismos factores de riesgo (PSA < 20 y tacto rectal negativo).

Siendo Z_α :1.645, Z_β :0.842, P_1 :0.25, P_2 :0.35, P :0.30, y aplicando la formula previamente descrita:

$$n = \left[\frac{1.645 \sqrt{0.60 \times 0.70} + 0.842 \sqrt{0.1875 + 0.2275}}{0.1} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{1.645 \sqrt{0.42} + 0.842 \sqrt{0.415}}{0.1} \right]^2$$

$$n = 259$$

Se asumieron unas pérdidas de seguimiento del 5%, por lo que el tamaño muestral total quedó definido en 544 pacientes. Por tanto, se precisarían reclutar 272 pacientes en cada uno de los grupos a estudio para poder responder al objetivo principal del estudio.

El cálculo del tamaño muestral y de la potencia estadística se realizó con la aplicación informática G-Power versión 3.1

4.3.3. Marco temporal del reclutamiento

El reclutamiento se inició en mayo del 2008 y se prolongó hasta alcanzar todos los elementos muestrales necesarios. Se hizo una previsión de reclutamiento anual de 180 casos, por lo que se estimó la duración del estudio en 3 años.

4.4. RUTINA DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTO DE BIOPSIA

4.4.1. Preparación previa a la biopsia

La indicación de la biopsia transrectal de próstata se realizó en las consultas de urología del Hospital San Juan o en el centro de especialidades adscrito al mismo. Los pacientes fueron informados ampliamente del procedimiento de biopsia transrectal de próstata. A continuación, se les suministró el consentimiento informado general de biopsia transrectal de próstata utilizado por el Servicio de Urología de San Juan (Anexo II) y una hoja informativa en la que se especifica la preparación prebiopsia (Anexo III).

La preparación a la biopsia consistió en la administración de 2 enemas de limpieza (Enema Casen® 250 ml), uno la noche previa a la biopsia y otro la misma mañana antes de acudir al centro hospitalario, más una profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg, una toma la noche previa a la biopsia y la otra 2 horas antes de la misma. Tras la realización de la biopsia, la profilaxis antibiótica se prolongó durante 4 días más.

El protocolo en pacientes con tratamientos concomitantes con fármacos antiagregantes o anticoagulantes orales fue el siguiente:

- El acenocumarol (Simtron®) u otros anticoagulantes fueron sustituidos por heparinas de bajo peso molecular, como la Enoxaparina sódica 40 U.I o la Bemiparina 3500 U.I, según protocolo del servicio de hematología.
- El Ácido Acetilsalicílico de 100 mg (Adiro 100®) no se retiró, a diferencia de otros antiagregantes plaquetarios más potentes (Triflusal, Clopidogrel, Prasugrel) que fueron retirados de forma habitual, salvo en pacientes de muy alto riesgo trombótico en los que se tomaron decisiones individualizadas según su riesgo cardiovascular.

4.4.2. Sistemática el día de la biopsia

El paciente era recibido en la consulta externa de urología por uno de los dos investigadores que volvía a realizar la anamnesis, valorando la existencia de alergias, enfermedades y/o tratamientos concomitantes. A continuación se comprobó la correcta realización de la preparación pre-biopsia y la cumplimentación, aceptación y firma del consentimiento informado general de biopsia.

El investigador comprobó si el paciente cumplía todos los criterios de inclusión y no presentaba ningún criterio de exclusión. A continuación, se realizó un tacto rectal para descartar aquellos pacientes con tacto rectal sospechoso.

Una vez corroborada la elegibilidad de los pacientes, se procedió a aportar la información específica del estudio (Anexo IV) y a solicitar la participación del paciente en el mismo, mediante la firma del consentimiento informado específico del estudio (Anexo V), tras lo cual se procedió a la asignación aleatoria a uno de los dos esquemas biopsia

4.4.3. Asignación aleatoria a un esquema de biopsia

Se realizó una asignación aleatoria simple 1:1 mediante el uso de una tabla de números aleatorios (Anexo V), en la que se seleccionó el punto de inicio y la dirección de movimiento que se mantuvo constante a lo largo de toda la tabla. El equipo investigador fijó a priori la asignación de los números pares (0,2,4,6,8) a la maniobra A (esquema de 8 cilindros) y los números impares (1,3,5,7,9) a la maniobra B (esquema de 12 cilindros). La generación de la aleatorización fue realizada por personal ajeno al equipo de investigación para evitar un posible sesgo de selección. Tras la asignación de los pacientes a uno de los dos esquemas de biopsia se inició el procedimiento de biopsia.

4.4.4. Procedimiento de biopsia transrectal de próstata

4.4.4.1. Equipo investigador

Toda las ecografías fueron realizadas por 2 miembros del Servicio de Urología del Hospital de San Juan de Alicante con amplia experiencia previa en la realización de esta técnica diagnóstica.

4.4.4.2. Ecógrafo transrectal y sistema de toma de biopsia

Toda la serie objeto de estudio se realizó con el mismo ecógrafo, un BK MEDICAL FALCON PREMIUM 2101 EXL con pantalla de alta definición de 17 pulgadas y transductor transrectal multiplanar tipo 8808, con un rango de frecuencia de trabajo entre 5 y 10 Mhz y soporte de canal para biopsia integrado tipo VA 1257.

Para la toma de las muestras se utilizaron dispositivos automáticos de biopsia transrectal (BARD BIOPSY SYSTEMS®) con aguja de 20 cm de longitud del calibre 18G, que permite obtener cilindros de 17 mm.

4.4.4.3. Anestesia

En todos los pacientes se realizó un bloqueo anestésico mediante la infiltración de 5 ml de Mepivacaina Hidrocloruro (20 mg/ml) en cada ángulo próstato-seminal. Para la administración del anestésico se utilizó una aguja de 22G y 15 cm de longitud.

4.4.4.4. Cálculo volumen prostático

Se calculó el volumen prostático mediante la formula del elipsoide: diámetro antero-posterior x diámetro transversal x diámetro longitudinal x 0.52 expresado en centímetros cúbicos.

4.4.4.5. Descripción de los esquemas de biopsia

Se han utilizado 2 esquemas de biopsia transrectal de próstata. Un esquema de 8 cilindros (Figura 14), utilizado por el Servicio de Urología de San Juan desde el año 2002, como patrón de referencia y un esquema nuevo de 12 cilindros utilizado como patrón a estudio o alternativo. Tanto en el esquema de 8 cilindros como en el nuevo de 12, las biopsias fueron planificadas lo más lateralmente posible para incluir el cuerno anterior prostático y evitar la toma de muestras de la ZT^{27, 53}. La distribución de los sitios de punción se detalla en la Tabla 10.

Tabla 10. Esquema de 8 y 12 cilindros Hospital San Juan Alicante

Esquema 8 cilindros

Lóbulo derecho	Lóbulo izquierdo
BD (Base derecho)	BI (Base izquierdo)
LD (Lateral derecho)	LI (Lateral izquierdo)
AD (Apical derecho))	AI (Apical izquierdo)
MD (Medial derecho)	MI (Medial izquierdo)

Esquema 12 cilindros

Lóbulo derecho	Lóbulo izquierdo
BD (Base derecha)	BI (Base izquierdo)
LSD (Lateral superior derecha)	LSI (Lateral superior izquierdo)
LID (Lateral inferior derecha)	LII (Lateral inferior izquierdo)
AD (Apical derecho)	AI (Apical izquierdo)
MID (Medial inferior derecho)	MSI (Medial superior izquierdo)
MSD (Medial superior derecho)	MII (Medial inferior izquierdo)

Las biopsias tipificadas como "mediales" se corresponden con las biopsias parasagitales descritas por Hodges⁴⁵, localizadas equidistantes entre la línea media y la zona más lateral de la glándula prostática (Figura 14).

Las biopsia tipificadas como "laterales" se corresponden con el cuerno anterior prostático, que representan el aspecto más lateral y anterior de la ZP⁶⁰ (Figura 14). El objetivo de esta lateralización fue obtener la mayor cantidad de tejido a nivel pósterio-lateral⁹⁹.

Para abarcar el máximo volumen capsular en cada muestra y aumentar el rendimiento de la biopsia, se evitó la punción de la zona transicional ^{25, 26, 27, 53}. Para lo cual, se procedió a modificar el ángulo de biopsia en las punciones mediales desde los 40-45° de la descripción original hasta los 10° de nuestra técnica (Figura 15 y Figura 16).

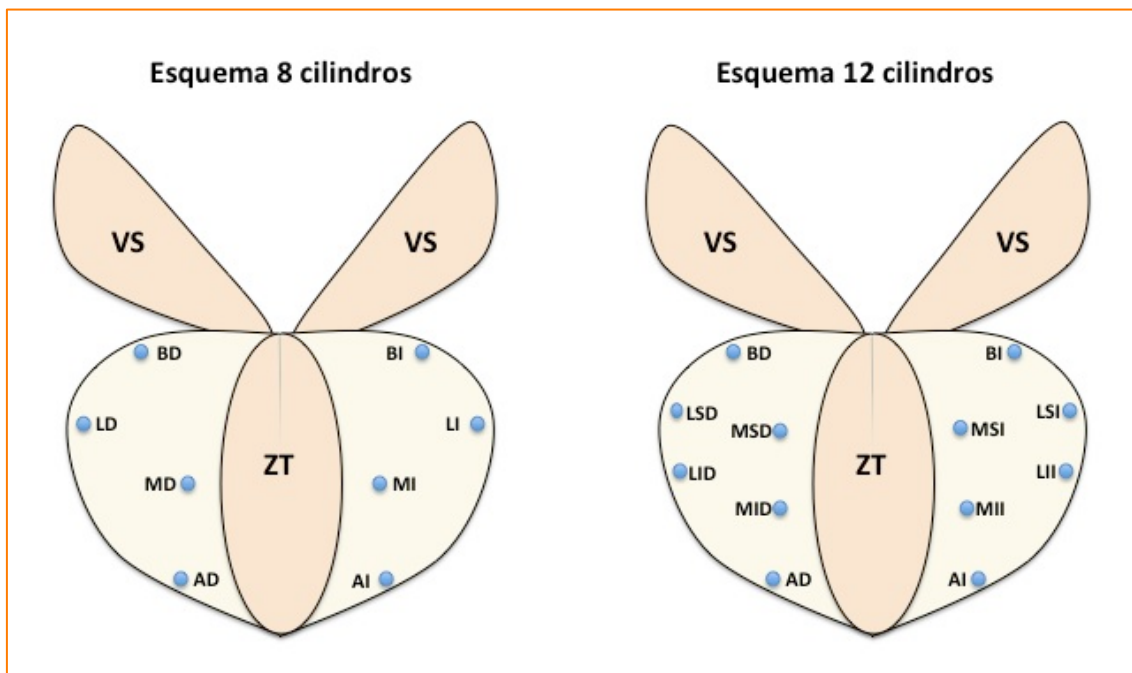


Figura 14. Plano coronal de la situación de las punciones en ambas esquemas de biopsia.

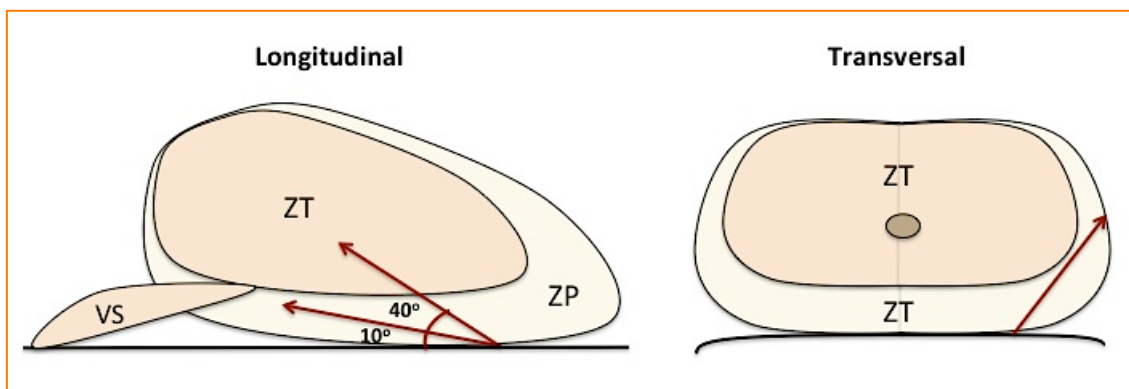


Figura 15. Plano longitudinal y transversal.

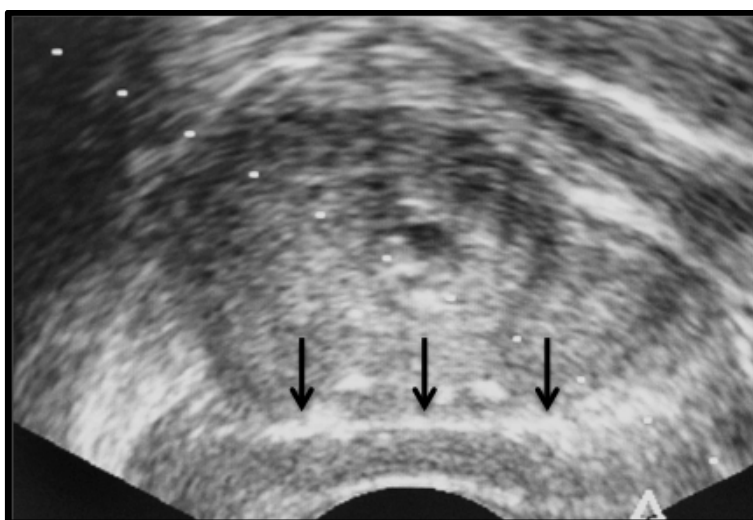


Figura 16. Modificación ángulo punción biopsias mediales

La toma de muestras se inició siempre en el mismo orden: biopsias baseles, laterales, apicales y por último las mediales, primero del lóbulo derecho y después del izquierdo.

4.4.4.6. Procesamiento de las muestras para su remisión al Servicio de Anatomía Patológica

Cada muestra obtenida se introdujo de forma individual en frascos estériles con formol al 10%, rotulados con la zona biopsiada según el esquema de biopsia utilizado (Tabla 10) y etiquetados con la identificación personal del paciente.

Las muestras se remitieron al Servicio de Anatomía Patológica para su análisis. El patólogo informó sobre número de cilindros afectados, el porcentaje de afectación tumoral de cada cilindro y el puntuación de Gleason.

4.4.4.7. Valoración dolor

Una vez finalizada la biopsia se realizó la valoración del dolor mediante la utilización de una escala numérica de dolor, donde cero equivale a ausencia de dolor y 10 al peor dolor imaginable (Figura 17).

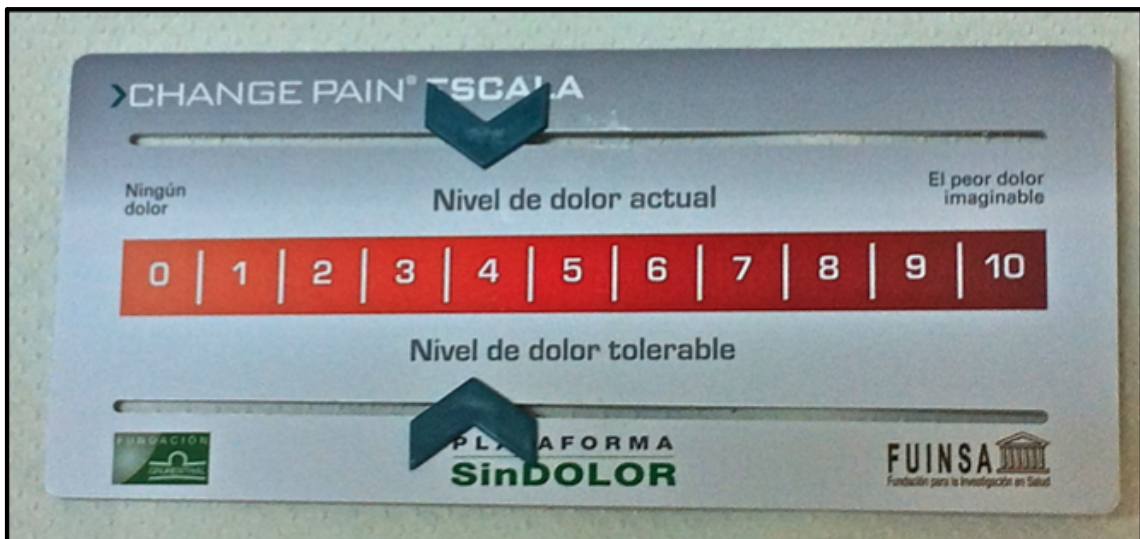


Figura 17. Escala numérica de dolor

4.4.4.8. Valoración complicaciones

El análisis de las complicaciones se realizó mediante la consulta de la historia electrónica del paciente (Sistema informático ABUCASIS). Se evaluó toda complicación acontecida en los 30 días subsiguientes a la biopsia que precisara asistencia en el sistema público de salud, tanto en atención primaria como en especializada u hospitalaria. Como sistema estandarizado de clasificación de las complicaciones se utilizó la clasificación de Clavien-Dindo^{109, 110} (Tabla 11)

4.5. VARIABLES DE ESTUDIO

4.5.1. Definición de las variables de interés

La variable independiente o explicativa es la existencia de cáncer de próstata.

La variable dependiente es el resultado anatomopatológico según el esquema de biopsia prostática aplicado (8 y 12 cilindros).

4.5.2. Definición conceptual de las variables y medidas utilizadas

- Edad

Definida en años y subestratificada en ≤ 59 años, entre 60 y 69 años y entre 70 y 79 años. De forma práctica, se decidió contabilizar sólo cifras enteras, descartando meses o fracciones de años.

- Tacto rectal

Según los hallazgos los pacientes fueron categorizados en tres grupos:

- Tacto rectal normal: próstatas sin sospecha de malignidad (próstatas blandas, simétricas, sin nódulos o aumentos de consistencia) .
- Tacto rectal dudoso: próstatas que al tacto rectal presentan aumentos de consistencia, tanto localizados o generalizados, sin presencia de nódulos o lesiones claramente patológicas.
- Tacto rectal patológico: hallazgo de nódulos uni o bilaterales o presencia de próstatas pétreas.

- PSA total

Se expresó en ng/ml, aceptando una cifra decimal. El cociente de PSA libre/total se expresó en % y el PSA densidad, entendido como PSA total/volumen prostático, se expresó en ng/ml/cc. El PSA total se estratificó en tres grupos: ≤ 9.9 , 10-19.9 y ≥ 20 ng/ml.

- Ecografía

- Se valoró la presencia o ausencia de hallazgos ecográficos sospechosos de CaP. Los hallazgos catalogados como sospechosos en la ecografía fueron: la presencia de nódulos que deformaran el ecograma capsular, la rotura del ecograma capsular y el borramiento del ángulo próstato-seminal.
- El volumen prostático fue calculado mediante la fórmula del elipsoide y expresado en cc, con un nivel de definición de un decimal. Se analizó el volumen prostático total, el volumen del adenoma y el volumen de cápsula prostática. El volumen capsular se calculó de forma indirecta restando del volumen total el volumen del adenoma. También se calculó la proporción entre el volumen capsular y el volumen prostático total expresado en %. El volumen prostático total se estratificó en ≤ 24 , 25-49, 50-74 y >75 cc.

- Resultado anatomopatológico

Se recogió del informe anatomopatológico los siguientes ítems:

- Presencia o ausencia de tumor según el esquema de biopsia aplicado (8 o 12 cilindros), indicando el número de cilindros afectados, el porcentaje de cilindros afectados/total (expresado en %), la puntuación de Gleason (puntuación total), especificando en puntuaciones Gleason 7 el patrón (3+4 o 4+3).

- Localización anatómica de las lesiones según el esquema aplicado (tabla 10).
- En las biopsias sucesivas realizadas durante el seguimiento de la serie se recogió el tiempo transcurrido desde la primera biopsia expresado en meses.
- Los criterios preoperatorios de CaP insignificante se definieron como^{32,36,39111}:
 - La afectación de 1 cilindro con un porcentaje de afectación de <33% o la afectación microfocal de ≤ 2 cilindros.
 - Presencia puntuación Gleason ≤ 6 sin presencia de ningún patrón 4.
 - PSA densidad $0 \leq 15$ ng/ml/cc.
- La presencia de CaP microfocal se definió como la afectación de $\leq 5\%$ o ≤ 1 mm en un único cilindro⁴⁰.
- Cáncer de próstata a final seguimiento: presencia o ausencia de un diagnóstico anatomopatológico de CaP en cada uno de los pacientes al finalizar el seguimiento. Esta variables fue categorizada como Sí/No, incluyendo los casos positivos la presencia de cualquier lesión histológica compatible con CaP hallada en biopsia, tanto inicial como sucesivas, o tras cualquier tipo cirugía, resección transuretral de próstata, adenomectomía o prostatectomía radical. Este parámetro se utilizó como patrón de referencia en la evaluación estadística del test.

- Tratamiento

Los tratamientos aplicados se dividieron en:

- Tratamiento conservador o diferido, que a su vez se subdividió en:
 - Actitud expectante o “tratamiento guiado por síntomas” en el que se controla al paciente hasta la aparición de síntomas, momento en el que se inicia un tratamiento paliativo (RTU, bloqueo hormonal, radioterapia paliativa).
 - Vigilancia o seguimiento activo, en el que el paciente decide no tratarse activamente de inicio, reservando la posibilidad de opciones terapéuticas curativas si cambian los parámetros clínicos o patológicos durante el proceso de seguimiento.
- El tratamiento activo incluye tanto opciones curativas como paliativas. Dentro del tratamiento activo tenemos los procedimientos quirúrgicos (prostatectomía radical, RTU desoestructiva), la radioterapia (externa, braquiterapia) y el tratamiento hormonal.

- Dolor

Se cuantificó mediante una escala numérica con once categorías de intensidad de dolor (0-10), donde cero equivale a la ausencia de dolor y diez al peor dolor imaginable (Fig. 17).

- Complicación

Se definió la complicación como “la presencia de cualquier evento o resultado no planeado del procedimiento que ocurre en la proximidad temporal de la biopsia (30 días) y que induce un cambio en el manejo del paciente”¹¹². Para su clasificación se utilizó el sistema Clavien-Dindo¹¹⁰, que contiene 5 grados y 7 niveles (tabla 11).

Tabla 11. Sistema clasificación complicaciones Clavien-Dindo

Grados	Definiciones
I	Desviación curso postoperatorio normal que no requiere tratamiento farmacológico (se aceptan tratamientos con analgésicos y antipiréticos), radiológico, endoscópico o quirúrgico. Se incluye en este grupo el sondaje vesical.
II	Requiere tratamiento farmacológico distinto al autorizado en el grado I. Se incluiría en este grupo la antibioterapia.
III	Requiere intervención quirúrgica, radiológica o endoscópica.
IIIa	No anestesia general.
IIIb	Bajo anestesia general.
IV	Complicación potencialmente mortal que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI).
IVa	Disfunción uniorgánica.
VIb	Disfunción multiorgánica.
V	Muerte del paciente.

4.5.3. Categorización de las variables

En las tablas 12 a 16 se muestran todas las variables y sus categorías.

Tabla 12. Categorización variables demográficas

Variable	Dimensión	Sudimensión	Indicador	Subindicador
Demográfica	Edad		Grupo de edad	≤ 59 60-69 70-79 ≥ 80

Tabla 13. Categorización variable clínicas

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador	subindicador
Exploración física	Tacto rectal	No patológico		Sí No
		Dudoso	Aumento consistencia	Local Generalizado
		Patológico	Nódulo	Unilateral Bilateral
			Próstata pétrea	
Exploración complementaria	Análisis laboratorio	PSA (ng/ml)	Total	≤ 9.99 10-19.99 ≥ 20
			Libre Cociente libre/total (%)	
			PSA densidad (ng/ml/cc)	
	Ecografía	Lesión	Sospecha CaP	Sí No
		Volumen	Total (cc)	≤ 24 25-49 50-74 >75
			Adenoma (cc)	
			Cápsula (cc) Cápsula/total (%)	

Tabla 14. Categorización variables anatomopatológicas

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador	Subindicador
Esquema biopsia 8 cilindros	Primera biopsia positiva	Puntuación Gleason		4
				5
				6
				7
				8
				9
				10
		Cilindros afectados	Número(n)	Especificar nº
			Porcentaje (%)	Especificar %
			Localización	BD LD AD MD BI LI AI MI
	Biopsias sucesivas positivas	CaP microfocal	Sí No	Indicar nº
		Criterios preoperatorios CaP insig	Sí No	Indicar nº
		Segunda biopsia	Tumor	Sí No
			Cilindros afectados	Indicar nº
			Tiempo desde 1ª biopsia (meses)	
		Tercera biopsia	Tumor	Sí No
			Cilindros afectados	Indicar nº
			Tiempo desde 1ª biopsia (meses)	
		CaP Final	CaP a mediana seguimiento	Sí No
				Indicar nº biopsia

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador	Subindicador
Esquema biopsia 12 cilindros	Primera biopsia positiva	Puntuación Gleason		4
				5
				6
				7
				8
				9
				10
		Cilindros afectos	Número(n)	Especificar nº
			Porcentaje (%)	Especificar %
			Localización	BD LSD LID AD MSD MID BI LSI LII AI MSI MII
		Tumor microfocal	Sí	Indicar nº
			No	
		Criterios preoperatorios CaP insig	Sí	Indicar nº
			No	
	Biopsias sucesivas positivas	Segunda biopsia	Tumor	Sí No
			Cilindros afectos	Indicar nº
		Tercera biopsia	Tiempo desde 1ª biopsia (meses)	
			Tumor	Sí No
			Cilindros afectos	Indicar nº
			Tiempo desde 1ª biopsia (meses)	
	CaP Final	CaP a mediana seguimiento	Sí	Indicar nº biopsia
			No	

Tabla 15. Categorización variable tratamiento

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador	Subindicador
Tratamiento	Conservador	Expectante		
		Vigilancia activa		
	Activo	Cirugía	Prostatectomía radical Adenomectomía RTU próstata	En los procedimientos quirúrgicos indicar presencia CaP (Sí/No)
		Radioterapia	Externa Braquiterapia	
		Bloqueo hormonal		

Tabla 16. Categorización morbilidad y dolor

Variable	Dimensión	Subdimensión	Indicador	Subindicador
Morbilidad	Complicación	Tipo	Infección Hematuria Hemospermia Otras	Indicar nº
		Clavien-Dindo		Indicar grado (5) y nivel (7)
Dolor			Escala numérica dolor	Definir puntuación de 0 a 10

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico comprendió una primera parte descriptiva y una segunda inferencial.

4.6.1. Estadística descriptiva

De forma previa a la descripción de las variables cuantitativas se verificó el tipo de distribución que seguían las mismas con la prueba Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de distribución normal fueron descritas con su tamaño muestral, media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustaban a la normalidad fueron descritas con la mediana y el rango intercuartílico (RI), expresado en forma de p25-p75 . Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron la frecuencias absoluta y relativa en porcentajes de cada uno de los valores de la variable.

4.6.2. Estadística analítica

Se realizó un análisis univariante de asociación entre variables cualitativas basado en la aplicación de test paramétricos (prueba Chi cuadrado de Pearson) y test no paramétricos (prueba exacta de Fisher). Se utilizó la prueba Chi cuadrado cuando las frecuencias esperadas en todas las celdas de la tabla de contingencia presentaba un valor iguales o superior a 5, utilizando la prueba exacta de Fisher cuando esta condición no se cumplía. El análisis comparativo de variables cuantitativas entre dos grupos de distribución normal se basó en la aplicación de test paramétricos (t de Student) y test no paramétricos (prueba de U Mann-Whitney) para variables que no cumplieron los criterios de normalidad.

Se realizó un análisis multivariante de las principales variables predictoras. Al ser la variable respuesta dicotómica (CaP Sí/No) se utilizó una regresión logística con cálculo del p-valor (test Wald).

Para estratificar las variables se establecieron puntos de corte elegidos siguiendo criterios de tamaño muestral, normalidad de la característica o los que mejor perfilaban las diferentes categorías de la variable desde un punto de vista clínico. Los valores “p” de significación aportados en todos los análisis son bilaterales.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 20.

4.7. SEGUIMIENTO DE LA SERIE

Se estableció un seguimiento mínimo de la serie de 6 meses. La indicación de rebiopsias se realizó de forma individualizada para cada paciente, según el protocolo del Servicio de Urológica de San Juan que incluye: presencia PSA elevado o alteraciones en la cinética de PSA, TR sospechoso o hallazgos en biopsia previa de ASAP o PIN alto grado de forma generalizada.

El seguimiento de la serie permitió calcular el promedio de biopsias hasta el diagnóstico, entendido como el sumatorio del número de biopsias necesarias para diagnosticar un CaP en cada uno de los pacientes / número de pacientes diagnosticados de CaP al final del seguimiento (Figura 18).

$$\text{Tasa de biopsias hasta Dco} = \frac{\Sigma \text{n}^{\circ} \text{ biopsias hasta diagnóstico en cada paciente}}{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes con Dco. CaP final de seguimiento}} \times 100$$

Figura 18. Cálculo promedio biopsia hasta diagnóstico

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

La participación en este estudio no supuso ningún riesgo adicional para los participantes, puesto que se realizó de acuerdo a la práctica clínica habitual en el servicio de urología del hospital de San Juan, basada a su vez en las recomendaciones de guías clínicas de la EAU.

4.8.1. Autorización comité ético

Dado que se trata de un estudio experimental, los pacientes recibieron información por escrito en la que se detallan los objetivos, mecánica, posibles beneficios y riesgos potenciales del estudio, así como la posibilidad de abandono del estudio en cualquier momento (Anexo IV), firmando posteriormente un consentimiento informado específico para este fin (Anexo V). Se solicitó autorización al comité ético del Hospital de San Juan de Alicante.

4.8.2. Confidencialidad datos

En lo referente a los datos del estudio se ha seguido lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 (BOE, núm. 298, de 14 de diciembre de 1999) de “protección de datos de carácter personal”.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

El estudio se inició en mayo del 2008 y finalizó en marzo del 2013 con la inclusión de todos los elementos muestrales necesarios. Durante este periodo, se reclutaron de forma consecutiva 544 pacientes (52.9%) de un total de 1028 biopsias realizadas. Se excluyeron del estudio 484 biopsias (47.1%), 125 por haber sido biopsiados con anterioridad. Por tanto, la muestra elegida representó el 59.9% del total de primeras biopsias (n=903).

Los 544 pacientes elegibles fueron aleatorizados y asignados a uno de los dos esquemas del estudio, 272 por esquema. Una vez realizada la asignación, 1 paciente del esquema de 8 y 2 del esquema de 12 fueron excluidos al no poder completar la biopsia por mala tolerancia. Finalmente, se incluyeron para el análisis 541 pacientes, 271 en el esquema de 8 y 270 en el de 12 (Figura 19).

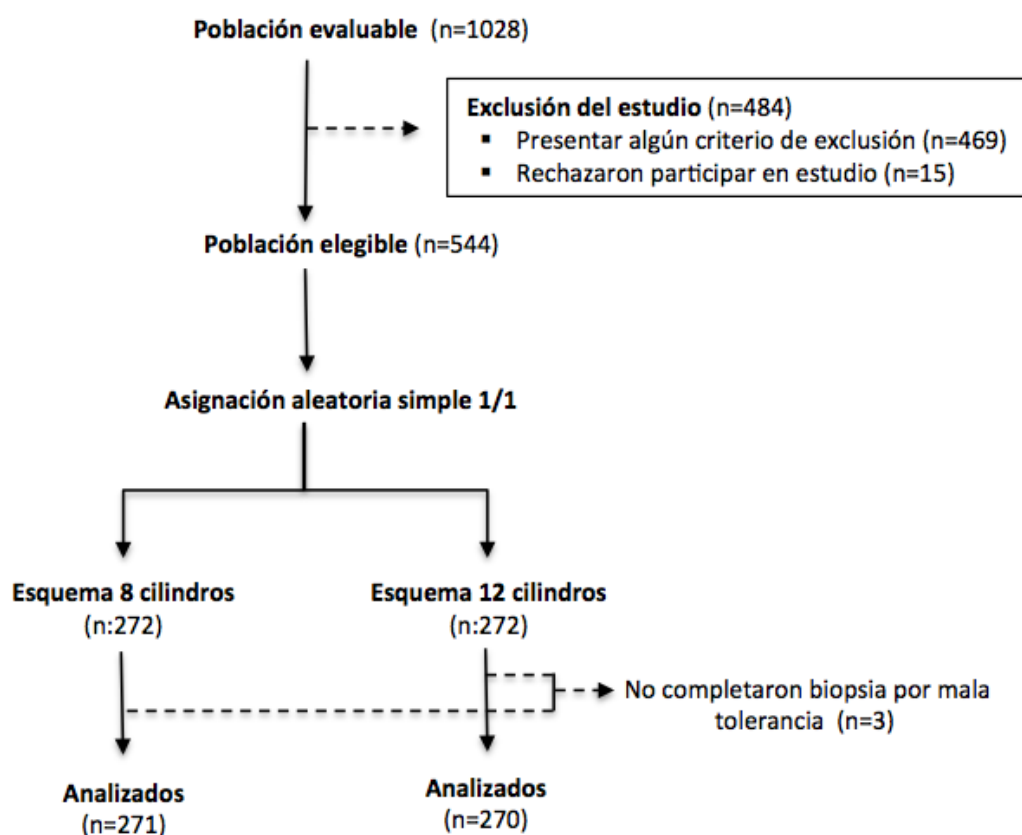


Figura 19. Diagrama de flujo de la población a estudio

No se objetivaron diferencias en la distribución de las principales variables clínicas entre los grupos a estudio. La edad media de la población fue de 64.3 años, sin observar diferencias de distribución entre ambos grupos ($p=0.16$), la mediana de PSA fue de 6.9 ng/ml (rango 5.5-9.1), la mediana del PSA densidad 0.14 ng/ml/cc (rango 0.10-0.20) y la mediana del volumen prostático 49.6 cc (rango 35.5-68). Las características clínicas de los pacientes según su asignación a uno de los esquema de biopsia se resumen en la tabla 17 y Figura 20.

Tabla 17. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

	Total	8 cilindros	12 cilindros	<i>p</i> valor
Nº pacientes	541	271	270	
Edad media (DE) ¹	64.3 (7.2)	64.9 (7.3)	63.5 (7.2)	0.16
Mediana PSA (P ₂₅ -P ₇₅) ²	6.9 (5.5-9.1)	7.0 (5.5-9.0)	6,7 (5.4-9.2)	0.60
Mediana PSAD (P ₂₅ -P ₇₅) ²	0.14 (0.10-0.20)	0.14(0.10-0.20)	0.14 (0.10-0.20)	0.34
Mediana VP (P ₂₅ -P ₇₅) ²	49.6 (35.5-68)	49.7 (37-68)	48.6 (33.6-68)	0.36

¹ T Student

² U Mann Whitney

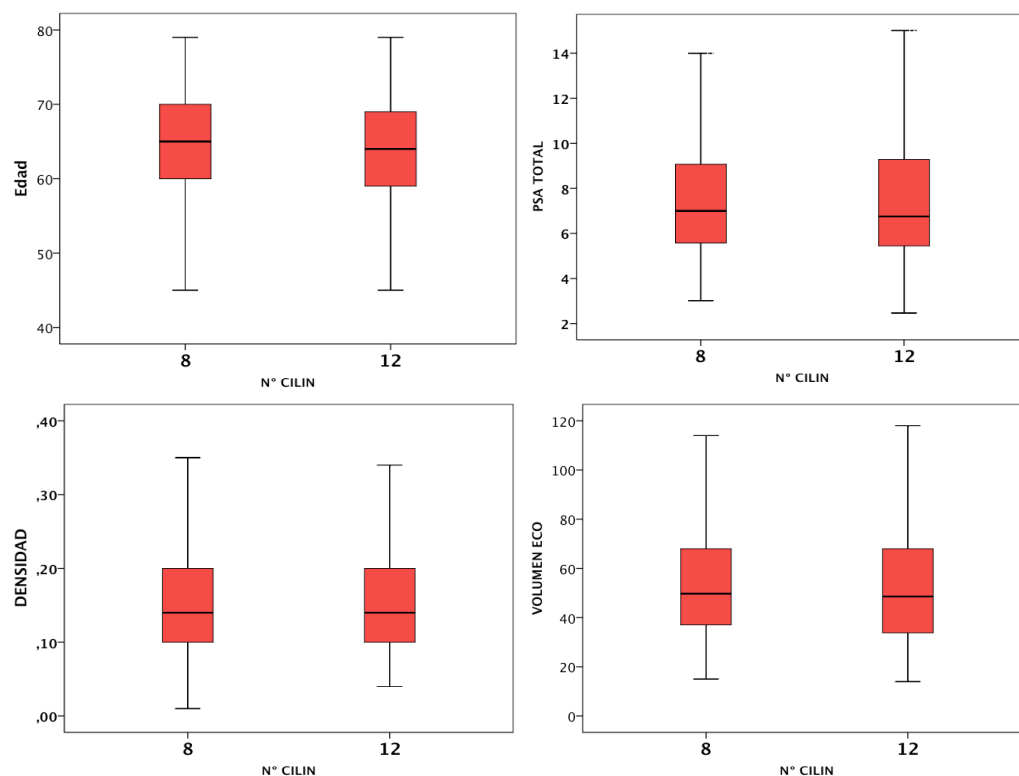


Figura 20. Diagramas de cajas de las características clínicas según esquema de biopsia.

5.1. EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LOS ESQUEMAS DE BIOPSIA PROSTÁTICA

5.1.1. Eficacia diagnóstica global

La tasa de diagnóstico inicial de CaP (nº biopsias iniciales positivas/total biopsias iniciales) fue utilizada como parámetro de eficacia diagnóstica (Tabla 18). El esquema de biopsia de 12 cilindros presentó una tasa diagnóstica del 38.1% y el esquema de 8 del 28.4%, alcanzando las diferencias la significación ($p=0.01$). La tasa de diagnóstico de CaP al final del seguimiento (número de pacientes diagnosticados de CaP al final del seguimiento tanto en biopsia inicial como en sucesivas/total pacientes) fue del 41% en el esquema de 8 cilindros y del 45.6% en el esquema de 12, sin encontrar diferencias en la distribución de CaP en los grupos a estudio al final del seguimiento ($p=0.28$). En la tabla 18 se resumen las tasas diagnósticas por grupos.

Tabla 18. Tasa de diagnóstico CaP inicial y al final del seguimiento.

		Esquema 8		Esquema 12		
	Tumor	n (%)	n (%)	n (%)		p valor
Dco. CaP inicial ¹						
	Sí	180 (33.3)	77 (28.4)	103 (38.1)		0.01
	No	361 (66.7)	194 (71.6)	167 (61.9)		
Dco. CaP final ¹						
	Sí	234 (43.3)	111(41.0)	123 (45.6)		0.28
	No	307 (56.7)	160 (59.0)	147 (54.4)		

¹ Chi Cuadrado

5.1.2. Eficacia diagnóstica estratificada

Se analizó la tasa diagnóstica inicial de los esquemas de biopsia estratificada por grupos de edad, PSA total, PSA densidad, volumen prostático y explorador (Tablas de 19 a 22). En el subgrupo de pacientes con edad ≤ 59 años, PSA ≤ 9.99 ng/ml y volumen prostático entre 25 y 50 cc la tasa diagnóstica de CaP del esquema de 12 cilindros fue superior a la tasa del esquema de 8, alcanzando las diferencias la significación.

Tabla 19. Análisis estratificado por edad.

		Esquema 8	Esquema 12	<i>p</i> valor
		n (%)	n (%)	
Edad (n)				
≤ 59 (142) ¹	Tumor Sí	11 (18.6)	28 (33.7)	0.04
	Tumor No	48 (81.4)	55 (66.3)	
60-69 (256) ¹	Tumor Sí	41 (31.8)	53 (41.7)	0.09
	Tumor No	88 (68.2)	74 (58.3)	
70-79 (143) ¹	Tumor Sí	25 (30.1)	22 (36.7)	0.41
	Tumor No	58 (69.9)	38 (63.3)	

¹ Chi cuadrado**Tabla 20.** Análisis estratificado por PSA

		Esquema 8	Esquema 12	<i>p</i> valor
		n (%)	n (%)	
PSA (n)				
≤ 9.99 (434) ¹	Tumor Sí	64 (29.6)	83 (38.1)	0.05
	Tumor No	152 (70.4)	135 (61.9)	
10-19.9(107) ¹	Tumor Sí	13 (23.6)	20 (38.5)	0.09
	Tumor No	42 (76.4)	32 (61.5)	

¹ Chi Cuadrado**Tabla 21.** Análisis estratificado por PSA densidad

		Esquema 8	Esquema 12	<i>p</i> valor
		n (%)	n (%)	
PSA Densidad (n)				
≤ 0.14 (281) ¹	Tumor Sí	35 (24.3)	37 (27.0)	0.60
	Tumor No	109 (75.7)	100 (73.0)	
≥ 0.15 (260) ¹	Tumor Sí	42 (33.1)	66 (49.6)	0.09
	Tumor No	85 (66.9)	67 (50.4)	

¹ Chi Cuadrado

Tabla 22. Análisis estratificado por volumen

		Esquema 8	Esquema 12	<i>p</i> valor
		n (%)	n (%)	
Volumen prostático (n)				
≤24 (40) ¹	Tumor Sí	7(43.8)	15 (62.5)	0.24
	Tumor No	9 (56.2)	9 (37.5)	
25-50 (236) ¹	Tumor Sí	37 (30.8)	52 (44.8)	0.02
	Tumor No	83 (69.2)	64 (55.2)	
51-74 (161) ¹	Tumor Sí	23 (28.4)	25 (31.2)	0.69
	Tumor No	58(71.6)	55 (68.8)	
≥75 (104) ¹	Tumor Sí	10 (18.5)	11 (22.0)	0.65
	Tumor No	44 (81.5)	39 (78.0)	

¹ Chi Cuadrado

No se objetivaron diferencias ni en la distribución de los exploradores en los dos esquemas de biopsia ni en la tasa diagnóstica de cada explorador (Tablas 23 y 24).

Tabla 23. Distribución exploradores esquemas a estudio

	8 cilindros	12 cilindros	<i>p</i> valor
	n (%)	n (%)	
Explorador A¹	174 (64.2)	176 (65.2)	0.81
Explorador B¹	97 (35.8)	94 (34.8)	

¹ Chi cuadrado**Tabla 24.** Tasa diagnóstica por explorador

	Tumor	Explorador A	Explorador B	<i>p</i> valor
		n (%)	n (%)	
Esquema 8 ¹				
	No	120(69.0)	74 (76.3)	0.20
	Sí	54 (31.0)	23 (23.7)	
Esquema 12 ¹				
	No	105 (59.7)	62 (66.0)	0.31
	Sí	71 (40.3)	32 (34.0)	

¹ Chi cuadrado

5.1.3. Análisis de riesgo

En el análisis bivalente, un volumen prostático menor de 50 cc, un PSA densidad ≥ 0.15 o ser biopsiado con un esquema de 12 cilindros, se asoció de forma significativa con un incremento de diagnóstico de CaP (Tabla 25).

En el análisis multivariante, se identificaron como variables independientes asociadas al incremento de la tasa diagnóstica de CaP: tener una edad mayor 60 años, un volumen prostático menor de 50cc, un PSA densidad ≥ 0.15 y/o ser biopsiado con un esquema de 12 cilindros ($p=0.01$)(Tabla 26). El esquema de 12 cilindros presentó una Odds ratio (OD) de 1.6 (1.10-2.3) respecto al esquema de 8

Tabla 25. Análisis bivalente

		Tumor en 1ª biopsia								P-valor ²
		Total	No	(%)	Sí	(%)	p-valor ¹	OR	IC (95%)	
Edad	≤59	142	103	72.5	39	27.5	0.17	1.00		
	60-69	256	162	63.3	94	36.7		1.53	(0.98 – 2.40)	0.06
	70-79	143	96	67.1	47	32.9		1.29	(0.78 – 2.15)	0.32
PSA	≤9.9	434	287	66.1	147	33.9	0.55	1.00		
	10-20	107	74	69.2	33	30.8		0.87	(0.55 – 1.37)	0.55
VP	≤24	40	18	45.0	22	55.0	<0.01	4.83	(2.20 – 10.6)	
	25-49	236	147	62.3	89	37.7		2.39	(1.39 – 4.13)	<0.01
	50-74	161	113	70.2	48	29.8		1.68	(0.93 – 3.02)	0.08
	≥75	104	83	79.8	21	20.2		1.00		
PSAD	≤0.14	281	209	74.4	72	25.6	0.01	1.00		
	≥0.15	260	152	58.5	108	41.5		2.06	(1.43 – 2.97)	<0.01
Cilindros	8	271	194	71.6	77	28.4	0.01	1.00		
	12	270	167	61.9	103	38.1		1.55	(1.08 – 2.23)	0.01

1 Chi Cuadrado

2 Regresión logística

Tabla 26. Análisis multivariante

		Tumor en 1ª biopsia ¹		
		OR	IC (95%)	p-valor
Edad	≤59	1.00		
	60-69	1.79	(1.12 – 2.87)	0.01
	70-79	1.58	(0.92 – 2.71)	0.09
PSA	≤9.9	1.00		
	10-20	0.75	(0.44 – 1.29)	0.29
VP	≤24	3.06	(1.23 – 7.60)	0.01
	25-49	1.93	(1.03 – 3.62)	0.04
	50-74	1.54	(0.83 – 2.85)	0.16
	≥75	1.00		
PSAD	≤0.14	1.00		
	≥0.15	1.69	(1.06 – 2.68)	0.02
Nº cilindros	8	1.00		
	12	1.60	(1.10 – 2.33)	0.01

¹ Regresión logística

5.1.4. Indicadores de eficacia diagnóstica

La evaluación de los principales indicadores diagnósticos reveló una sensibilidad del 85.7% con el esquema de 12 cilindros frente al 69.4% del esquema de 8, un valor predictivo negativo 88% en el grupo de 12 frente a 82.4% en el de 8 y una razón de verosimilitud negativa del 0.135 frente a 0.212. No se evidenciaron diferencias en la especificidad ni en el valor predictivo positivo. Los principales indicadores diagnósticos se resumen en la tabla 27.

Tabla 27. Indicadores de eficacia diagnóstica de los esquemas de biopsia

	Global serie (%)	Esquema 8 cilindros (%)	Esquema 12 cilindros (%)
Sensibilidad	76.9	69.4	85.7
Especificidad	100.0	100.0	100.0
VPP	100.0	100.0	100.0
VPN	85.0	82.4	88.0
IV+	0.900	0.874	0.925
I Youden	0.76	0.69	0.85
RV# positivo	∞	∞	∞
RV# negativo	0.175	0.212	0.135

+ índice de validez o proporción correcta de aciertos

Razón verosimilitud

5.1.5. Análisis de la eficacia diagnóstica de las áreas de punción

En el esquema de 8 cilindros, las áreas cuya punción aportan una mayor eficacia diagnóstica fueron las basales, dado que en el 41.3% de los pacientes diagnosticados de CaP en la primera biopsia se identificó tumor en ellas. En el 38% de los pacientes con un único cilindro afecto, éste asentó en las regiones basales. En la tabla 28 se describe la probabilidad de afectación individual de cada muestra del protocolo de 8 cilindros.

Tabla 28. Probabilidad de afectación individual de cada cilindro (Esquema 8)

	Localización cilindros + n (%)	Localización un solo cilindro + n (%)
BD	35 (45.5)	5 (20)
LD	20 (26.0)	4 (16)
AD	25 (32.5)	3 (12)
MD	21 (27.5)	3 (12)
BI	29 (37.7)	4 (16)
LI	24 (31.2)	2 (8)
AI	24 (31.2)	1 (4)
MI	24 (31.2)	3 (12)
Total	77 (100)	25 (100)

El esquema de 12 cilindros presentó una distribución más homogénea. No obstante, se identificó una mayor tendencia a la positividad en zonas basales, superiores (tanto laterales como mediales) y apicales (Tabla 29). La región apical fue asiento del 32.1% de las biopsias con un único cilindro afecto. La tasa de diagnóstico de CaP dentro de cada zona se resume en la tabla 29.

Tabla 29. Probabilidad de afectación individual de cada cilindro (Esquema 12)

zona	Localización cilindros + n (%)	Localización un solo cilindro + n (%)
BD	32 (31.1)	3 (10.7)
LSD	27 (26.2)	4 (14.6)
LID	28 (27.2)	1 (3.60)
AD	29 (28.2)	3 (10.7)
MSD	31 (30.1)	2 (7.10)
MID	27 (26.2)	2 (7.10)
BI	33 (32.0)	0 (0.00)
LSI	36 (35.0)	2 (7.10)
LII	25 (24.3)	1 (3.60)
AI	40 (38.8)	6 (21.4)
MSI	33 (32.0)	3 (10.7)

En la figura 21 se resume la distribución zonal de CaP y en la tabla 30 se describe la tasa diagnostica media por área de biopsia.

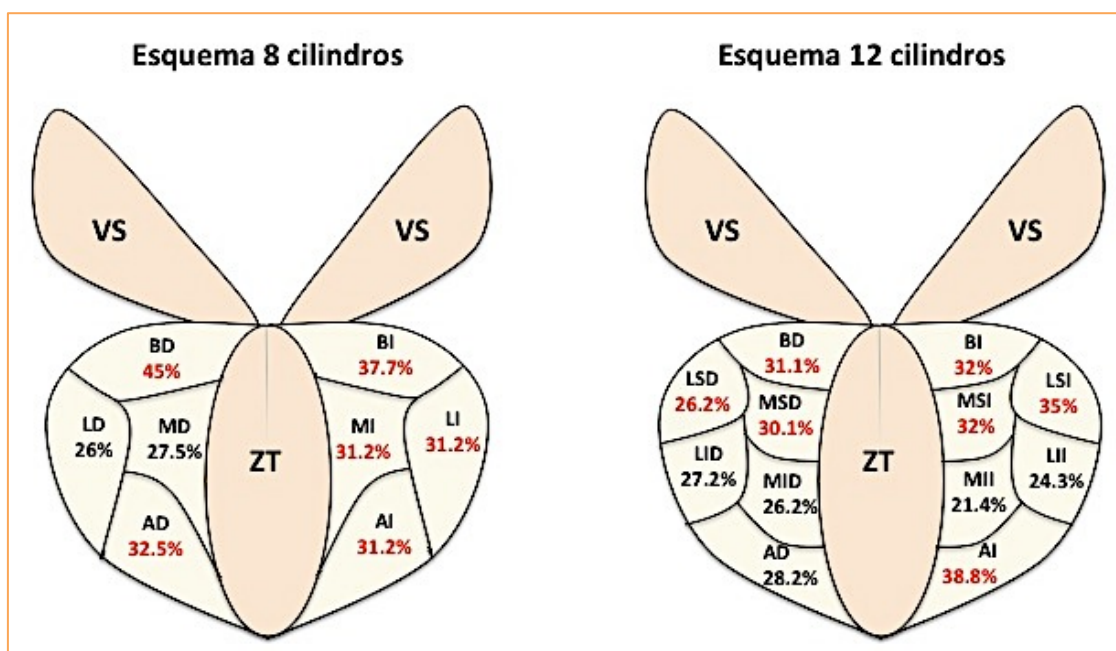


Figura 21. Tasa de detección zonal (%) en los dos esquemas de biopsia.

*Se ha remarcado en rojo cuando la afectación es superior al 30%.

Tabla 30. Tasa diagnóstica media por área de biopsia

Esquema 8		Esquema 12	
Área	%	Área	%
Basal	41.3	Basal	31.5
Lateral	28.6	Lateral superior	30.6
Medial	29.3	Lateral inferior	25.7
Apical	31.8	Medial superior	31.0
		Medial inferior	23.7
		Apical	33.5

5.2. EFICIENCIA DIAGNÓSTICA ESQUEMAS DE BIOPSIA PROSTÁTICA

La eficiencia diagnóstica se evaluó a través del seguimiento de la serie. La mediana de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue de 32 meses, con un rango que osciló entre los 66 y los 8 meses.

Los principales parámetros evaluados durante el seguimiento de la serie fueron:

- Necesidades de biopsias sucesivas.
- Concordancia anatomopatológica entre los resultados de la biopsia y la pieza de prostatectomía y la evaluación del riesgo de sobrediagnóstico
- Tasa de complicaciones.
- Análisis sensación subjetiva de dolor.

5.2.1. Biopsias sucesivas

El análisis de las biopsias sucesivas se realizó mediante la evaluación del número de pacientes que precisaron rebiopsias tras una primera biopsia negativa y del número de biopsias necesarias para llegar al diagnóstico de CaP en aquellos pacientes diagnosticados de tumor al final del estudio.

5.2.1.1. Eficacia diagnóstica de las biopsias sucesivas

De los 361 pacientes con una primera biopsia negativa, 125 (34.6%) precisaron la realización de una o más biopsias sucesivas. Se rebiopsió a 71 pacientes asignados inicialmente al esquema de 8 cilindros (36.6%) y 54 al esquema de 12 (32.3%), sin hallar diferencias en la tasa de rebiopsia entre ambos grupos ($p=0.27$).

En segunda biopsia, se diagnosticó CaP en 51 pacientes, 40.1% segundas biopsias, de los que 31 (43.7%) fueron asignados inicialmente al esquema de 8 cilindros y 20 (36.4%) al esquema de 12 ($p=0.37$). La reducción absoluta de riesgo (RAR) de presentar CaP en segunda biopsia del esquema de 12 frente al de 8 es del 7.3%.

La media de tiempo transcurrido desde la primera biopsia fue de 20.7 (DE=10.1). En la tabla Tabla 31 se resumen los principales datos de las biopsias sucesivas.

Tabla 31. Biopsias sucesivas

		Esquema 8	Esquema 12	
	n (%)	n (%)	n (%)	p valor
Biopsias sucesivas ¹				
No	236 (65.4)	123 (63.4)	113 (67.7)	0.27
Sí	125 (34.6)	71(36.6)	54 (32.3)	
Segunda biopsia ¹				
Tumor Sí	51 (40.1)	31(43.7)	20 (37.0%)	0.37
Tumor No	74 (59.9)	40 (56.3)	34 (63.0%)	
Tercera biopsia ²				
Tumor Sí	2 (16.7)	1 (20%)	1 (14.3%)	0.79
Tumor No	10 (83.3)	4 (80%)	6 (85.7%)	

¹ Chi Cuadrado

² Test exacto de Fisher

Las biopsias realizadas dentro de un protocolo de seguimiento de pacientes incluidos en vigilancia activa fueron excluidas del análisis al estar estos pacientes ya diagnosticados de CaP .

5.2.1.2. Número de biopsias necesarias para detectar un CaP

El 83.1% de los pacientes diagnosticados de CaP y asignados inicialmente al esquema de 12 cilindros fueron diagnosticados en la primera biopsia, precisando el 16.9% la realización de una segunda. En el grupo de pacientes asignados inicialmente a un esquema de 8 cilindros, el 69.4% fueron diagnosticados en la primera biopsia y el 30.6% en biopsias sucesivas ($p=0.01$). En la tabla 32 se detalla el nº de biopsias que se precisaron para diagnosticar un CaP en aquellos pacientes con CaP al final seguimiento.

Tabla 32. Número biopsias hasta el diagnóstico de CaP

	8 cilindros	12 cilindros	<i>p</i> valor
	n (%)	n (%)	
Nº biopsias hasta Dco.¹			
1 biopsia	77 (69.4%)	103 (83.1)	0.01
2 biopsias	34 (30.6%)	21 (16.9%)	

¹ Chi cuadrado

Se calculó el promedio de biopsias hasta el diagnóstico (ver apartado 4.7. Figura 18).

De forma que:

$$\text{Tasa esquema 8} = \frac{77 + (34 \times 2)}{111} \times 100 = 131$$

$$\text{Tasa esquema 12} = \frac{103 + (21 \times 2)}{124} \times 100 = 117$$

El nº de biopsias necesario para diagnosticar 100 pacientes con CaP T1c biopsiados inicialmente con un esquema de ocho cilindros fue 131 (IC95%, 109.4-151.9) por 117 (IC95%, 97.9-136) en el grupo de doce.

5.2.2. Análisis riesgo sobrediagnóstico y concordancia anatomopatológica

5.2.2.1. Riesgo sobrediagnóstico

Se analizó la incidencia de lesiones anatomopatológicas de escasa entidad clínica (CaP insig ,CaP microfocal) en cada uno de los esquemas, dado que este tipo de lesiones aumentan el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento. No se hallaron diferencias entre los dos esquemas a estudio, ni en el número de pacientes que cumplían criterios preoperatorios de CaP insignificante ($p=0.72$) ni en nº de lesiones microfocales ($p=0.23$) (Tabla 33).

Tabla 33. Tumor clínicamente insignificante y CaP próstata microfocal

			Esquema 8	Esquema 12	<i>p</i> valor
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cráterios preoperatorios					
CaP insignificante¹					
Sí	34 (14.5)	17(15.3)	17 (13.7)	0.72	
No	201 (85.5)	94 (84.7)	107 (86.3)		
CaP microfocal¹					
Sí	25 (10.6)	9 (8.1)	16 (12.9)	0.23	
No	210 (89.4)	102 (91.9)	108 (87.1)		

¹ Chi Cuadrado

Tampoco se hallaron diferencias en el tratamiento aplicado durante el seguimiento, pues ni la vigilancia activa ($p=0.61$), ni la cirugía ($p=0.68$), ni la radioterapia ($p=0.63$) presentaron diferencias de distribución según el esquema asignado (Tabla 34).

Tabla 34. Principales tratamientos aplicados por grupo de estudio

		Esquema 8	Esquema 12	p valor
	n total (%)	n (%)	n (%)	
Tratamiento				
Vigilancia ¹	11 (4.7)	6 (5.4)	5 (4.0)	0.61
Cirugía ¹	92 (51.1)	38 (49.4)	54 (52.2)	0.68
Radioterapia ¹	48 (26.6)	26 (33.8)	22 (21.4)	0.63

¹ Chi Cuadrado

5.2.2.2. Concordancia anatomopatológica

El 80.6% de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical presentaron una adecuada concordancia entre el grado Gleason en biopsia y en la pieza de prostatectomía, sin identificarse diferencias de distribución entre los dos protocolos a estudio ($p=0.67$) (Tabla 35). No se analizaron 6 pacientes al ser intervenidos en otros centros.

Tabla 35. Concordancia Gleason biopsia y pieza prostatectomía

	8 cilindros	12 cilindros	<i>p</i> valor
	n (%)	n (%)	
Concordancia Gleason¹			
No	7 (19.4)	8 (16.0)	0.67
Sí	29 (80.6)	42 (84.0)	

¹ Chi Cuadrado

El 32.5% de los pacientes biopsiados con un esquema de 8 cilindros presentó un único cilindro afecto por el 27.2% en el esquema de 12. La mediana del nº de cilindros positivos por biopsia fue de 2 (1-3) en el esquema de 8 y de 3 (1-5) en el de 12. Los pacientes incluidos en el protocolo de 8 cilindros con un único cilindro afecto presentaron una tasa de tumor órgano-confinado del 78.6% por el 88.9% en los pacientes incluidos en el protocolo de 12, sin ser estas diferencias significativas ($p=0.45$).

5.2.3. Complicaciones

Se analizaron las complicaciones o desviaciones del curso normal post-biopsia acontecidas durante los 30 días subsiguientes a la prueba. Un total de 18 pacientes solicitaron asistencia sanitaria, lo que equivale a un 3.3% de la población analizada. El motivo de consulta más frecuente fue la infección del tracto urinario (ITU), seguido por la hematuria. La ITU se subdividió en ITU complicada y no complicada dependiendo del nivel asistencial requerido: atención primaria o de urgencias para la no complicada e ingreso hospitalario para la complicada. El tipo de complicación, nº y frecuencia relativa, tipo de asistencia recibida y clasificación de Clavien-Dindo se resumen en la tabla 36.

Tabla 36. Incidencia, tipo y clasificación de complicaciones 30 días post-biopsia

Complicación nº (%)	Tipo	nº (%)	Nivel asistencial	Clavien-Dindo	nº (%)
No 523 (96.7)					
Sí 18 (3.3)	Hematuria	6 (1.1)	Atención primaria (n=6)	I	7 (38.9)
	Hemospermia + hematuria	1 (0.2)	Atención primaria (n=1)		
	ITU no complicad	8(1.5)	Atención primaria (n=4)	II	11 (61.1)
	ITU complicada	3 (0.6)	Urgencias hospitalarias (n=4) Ingreso hospitalario (n=3)		

Se analizó la distribución de las complicaciones entre los dos esquemas de biopsia. Se observó una tasa de incidencia de complicaciones mayor en el esquema de 12 cilindros que en el esquema de 8, 14 frente a 4, diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$). Se consideraron complicaciones graves aquellas que precisaron ingreso hospitalario. Este subgrupo de complicaciones se distribuyó de forma equilibrada entre el esquema de 12 ($n=2$) y el de 8 ($n=1$), no precisando ningún paciente intervención quirúrgica (Clavien-Dindo III) o ingreso en una unidad de cuidados intensivos (Clavien-Dindo IV). En la tabla 37 se describe la distribución de las complicaciones entre los dos grupos.

Tabla 37. Distribución complicaciones entre el esquema de 8 y 12 cilindros

Complicación	Total	Esquema 8	Esquema 12	p valor ¹
		n (%)	n(%)	
No	523	267 (98.5)	256 (94.8)	0.01
Sí	18	4 (1.5)	14 (5.2)	

¹ Test exacto Fisher

No se observaron diferencias de distribución en la tasa de complicaciones ($p=0.43$) entre la primera (3.3%) y la segunda biopsia (4.8%) (Tabla 38). Sin embargo, se evidenciaron diferencias en la prevalencia de complicaciones cuando se comparó el esquema de 8 cilindros en primera biopsia con el de 20 en sucesivas ($p=0.05$). La tasa de ingreso hospitalario en segunda biopsia fue del 1.6%, 2 pacientes ingresaron por ITU complicada, por 0.6% en primera biopsia, sin identificar diferencias con la primera biopsia ($p=0.08$).

Tabla 38. Distribución complicaciones entre primera y segunda biopsia

Complicación	Total	1ª biopsia	2ª biopsia	<i>p</i> valor ¹
		n (%)	n (%)	
No	642	523 (96.7)	119 (95.2)	0.43
Sí	24	18 (3.3)	6 (4.8)	

¹ Chi Cuadrado

5.2.4. Dolor

La percepción subjetiva de dolor fue catalogada como leve por el 76.9% de los pacientes y ausente por el 12.4% (Tabla 39 y Figura 22). El valor de la escala numérica de dolor puntuado con mayor frecuencia por los pacientes fue uno (39.9%). La mediana de la percepción de dolor fue 1 (1-2.25), sin identificarse diferencias entre los esquemas de biopsia analizados ($p=0.63$) (Tabla 40).

Tabla 39. Puntuación escala numérica de dolor

Puntuación escala dolor	%	Dolor	(%)
0	12.4	No dolor	12.4
1	39.9	Leve	76.9
2	23		
3	14		
4	3.9		
5	5.1	Moderado	10,1
6	1.1		
7	0.6		
8	0.0	Severo	0,6
9	0.0		
10	0.0	Muy severo	0.0

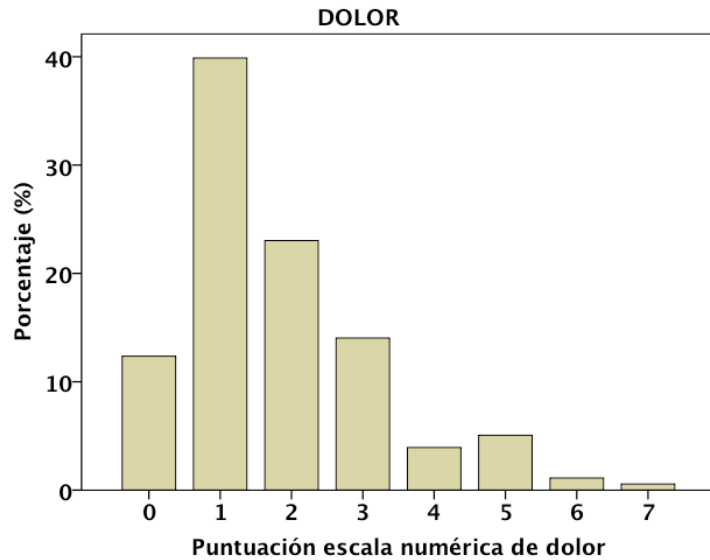


Figura 22. Puntuación escala numérica de dolor

Tabla 40. Puntuación media dolor (mediana)

	Total	Esquema 8	Esquema 12	p valor
Nº pacientes	541	271	270	
Dolor mediana (P ₂₅ -P ₇₅) ¹	1 (1-2.25)	1 (0-2)	1 (1-2)	0.63

¹ U Mann Whitney

5.2.5. Medidas de impacto o magnitud del beneficio de los esquema de biopsia

La magnitud del beneficio de cada esquema de biopsia fue cuantificado en forma de riesgo absoluto o aumento absoluto de riesgo (AAR) y riesgo relativo (RR). De esta manera, el RR de detección de CaP del esquema de 12 cilindros respecto al de 8 fue de 1.34 (IC95% 1.05-2.23) y AAR fue de 9.7% (38.1%-28.4%).

El número de pacientes que se necesitarían biopsiar con el esquema de 12 cilindros para diagnosticar un CaP adicional sobre el esquema de 8 cilindros (NNT) fue de 10.3 (IC95% 5.7-54.5).

El aumento absoluto de riesgo de complicaciones del esquema de 12 frente al de 8 fue del 3.7% (5.2-1.5) y el número de biopsias necesarias para la aparición de un efecto adverso adicional (NND) con el uso de un esquema de 12 frente al de 8 fue de 27.

La relación beneficio/riesgo del esquema de 12 respecto al de 8, se expresó con el cociente del AAR tasa diagnóstica entre el AAR tasa complicaciones. El cociente beneficio/riesgo fue de 2.6 (Figura 23).

$$\text{Magnitud beneficio/riesgo} = \frac{\text{AAR tasa Diagnóstica}}{\text{AAR tasa complicaciones}} = \frac{9.7}{3.7} = 2.6$$

Figura 24. Cálculo cociente beneficio / riesgo

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Antes de discutir nuestros resultados conviene tener en cuenta una serie de consideraciones:

- El hecho de haber utilizado en esta investigación un esquema sistemático de biopsia no modificable por la presencia de lesiones palpables o visibles no resuelve la posible influencia del investigador, puesto que la biopsia transrectal ecodirigida es una técnica explorador dependiente ¹¹³.
- El proceso de enmascaramiento utilizado se ha aplicado sobre la asignación de los pacientes a cada esquema de biopsia, pues no es posible aplicar un doble ciego que incluya al explorador.
- En el estudio se han incluido pacientes biopsiados por primera vez con tacto rectal normal y PSA < 20 ng/ml, por lo que nuestros resultados no son generalizables a otro tipo de población: biopsias sucesivas, tacto rectal sospechoso o PSA > 20 ng/ml.
- La prevalencia de cáncer de próstata y la tasa de complicaciones derivadas de la biopsia están condicionadas por las características de la población elegida. Esto explica la gran variabilidad en la prevalencia de CaP y en la incidencia de complicaciones post-biopsia entre los diferentes estudios realizados. Por tanto, la comparación de nuestros resultados con poblaciones diferentes debe hacerse con precaución.
- Aunque la mediana de seguimiento es larga, casi tres años, el seguimiento mínimo de la serie es de 8 meses. Este aspecto podría limitar las conclusiones en la evaluación de las biopsias sucesivas.

- La prevalencia real de CaP en la muestra es desconocida, probablemente mayor que la calculada para esta investigación. Por tanto, los indicadores de eficacia diagnóstica calculados podrían estar sobrevalorados.

Sin embargo, y pesar de estas limitaciones, creemos que nuestro estudio es uno de los que estima con mayor fiabilidad la eficacia y eficiencia de los esquemas de biopsia extendida utilizados por las siguientes razones:

- En el diseño del estudio se ha incluido una primera fase piloto, fundamental en aquellos trabajos en los que participa más de un investigador, para evitar sesgos de diagnóstico o medición. Nuestro estudio es el único ECA publicado con estudio piloto previo.
- Uno de los mayores esfuerzos en la ejecución del estudio fue conseguir un tamaño muestral lo suficientemente amplio que permitiera estimar los resultados con una potencia estadística adecuada. Aunque se han realizado otros estudios de las mismas características, el nuestro es con diferencia el de mayor tamaño muestral, puesto que casi duplica al estudio mas amplio publicado hasta la fecha. Este aspecto ha permitido estimar los resultados con una potencia estadística superior al resto de ECAs publicados.
- La aplicación de criterios de inclusión y exclusión restrictivos producen muestras muy homogéneas, lo que facilita el análisis de los resultados y mejora su validez interna. Además, el hecho de que más de la mitad de las biopsias iniciales realizadas en España cumplan los criterios de inclusión requeridos en nuestro estudio posibilita una amplia aplicabilidad de nuestros resultados a dicha población^{4, 97}.
- El trabajo presentado es un estudio clínico aleatorizado. Por tanto, los posibles factores de riesgo, conocidos o no, han sido equilibrados entre los dos grupos a estudio.

- La comparación de la tasa diagnóstica de dos esquemas extendidos en primera biopsia se ajusta a las recomendaciones actuales de las principales asociaciones profesionales de urología^{99, 103, 106, 114}, a diferencia de la mayoría de ECAs previos que utilizan el esquema sextante como patrón de referencia.
- El seguimiento de nuestra serie ha permitido conocer el número y resultado de las biopsias sucesivas, sin los cuales no se podría haber valorado la fiabilidad diagnóstica de los protocolos estudiados.
- Nuestro estudio es el único ECA que ha calculado los principales indicadores de eficacia diagnóstica. A pesar de que la prevalencia real de CaP en nuestra investigación es desconocida, el uso de la tasa de CaP al final del seguimiento ha proporcionado una estimación de la prevalencia aproximada a la real.
- El uso de sistemas de clasificación validados para la cuantificación y análisis de las complicaciones facilita la reproducibilidad de nuestros resultados, lo que convierte este estudio en una referencia para futuras líneas de investigación.

Por tanto, el diseño del estudio, la asignación aleatoria de los pacientes, la utilización de una muestra muy amplia y homogénea, han contribuido a mejorar la precisión de nuestros resultados.

6.1. EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LOS ESQUEMAS DE BIOPSIA

6.1.1. Eficacia diagnóstica global

Los resultados del estudio demuestran que un esquema de doce cilindros es más eficaz que uno de ocho, con tasas diagnósticas en primera biopsia del 38.1%, superior al 28.4% del esquema de 8 ($p=0.01$). Estos resultados son aplicables en pacientes T1c con PSA < 20 ng/ml, que en nuestro estudio representan el 60% de todas las primeras biopsias.

Estos hallazgos no son consistentes con la mayoría de los ECAs publicados, en los que los autores no hallaron diferencias entre los esquemas comparados ^{87, 88, 91-94}. Sin embargo, en cuatro estudios sí se identificaron diferencias. En estos estudios, los autores utilizaron un esquema sextante como grupo control^{71, 89, 90, 95}. En la tabla 41 se resumen las tasas diagnósticas y el nivel de significación de los ECAs publicados.

TABLA 41. Tasa diagnóstica y nivel de significación ECAs biopsia prostática

Referencia	Año	Tasa diagnóstica		Δ Diagnóstico (%)	p
		A(%)	B(%)		
Naughton ⁸⁷	2000	26.0	27.0	+1	0.90
Emiliozzi ⁷¹	2004	38.0	49.0	+11	0.02
Kim ⁸⁸	2004	14.4	17.2	+2.8	0.60
Mariappan ⁸⁹	2004	17.0	30.0	+13	0.03
Paul ⁹⁰	2005	32.0	40.0	+8	0.04
Rochester ⁹¹	2009	51.6	41.0	-10.6	0.12
De La Rosette ⁹²	2009	34.1	38.3	+4.2	0.48
Lecuona ⁹³	2010	38.4	35.5	-2.9	0.63
Herranz ⁹⁴	2010	25.0	29.8	+4.8	0.37
Rodríguez ⁹⁵	2011	30.7	48.0	+17.3	0.02
Pacheco	2013	28.4	38.1	+9.7	0.01

En opinión del autor, no existe una única causa que explique las discrepancias entre nuestros resultados y los de otros ECAs precedentes, pues éstas son multifactoriales:

- I. La gran variabilidad de los esquemas utilizados y de las muestras seleccionadas dificulta la comparación de resultados.
 - Los esquemas de biopsia utilizados no son equiparables, pues sólo De La Rosette y col.⁹² comparan esquemas similares a los utilizados en nuestro estudio (tabla 42). Señalar que los autores han utilizado de forma mayoritaria el esquema sextante como patrón de referencia o que en dos estudios no se compararon dos esquemas fijos, sino que se comparó un esquema fijo con uno variable con la obtención de múltiples subgrupos de pequeño tamaño^{89, 93}. Por otro lado, Emiliozzi y col.⁷¹ utilizaron la vía transperineal a diferencia del resto de autores que utilizaron la vía transrectal.
 - Gran heterogeneidad en las características basales de la muestra al incluir la mayoría de los estudios pacientes con tacto rectal positivo y/o PSA elevado (Tabla 42). La presencia de pacientes con riesgo elevado de CaP es crítica, pues aumenta la tasa de detección de CaP en ambos esquemas, lo que dificulta la identificación de diferencias entre los mismos ^{69, 82, 83}. A excepción de nuestro estudio, sólo Herranz y col.⁹⁴, Rochester y col.⁹¹ y Mariappan y col.⁸⁹ excluyeron a los pacientes con tacto rectal sospecho y/o PSA > 20 ng/ml. Otro factor que aumenta la heterogeneidad de la muestra es la inclusión de primeras biopsias y sucesivas, como ocurre en el trabajo de Naughton y col.⁸⁷.
 - Un tercer aspecto que puede influir en la prevalencia de CaP, y por tanto en la tasa diagnóstica del esquema de biopsia estudiado, son las diferencias étnicas. Como muestra, los resultados de los dos estudios asiáticos con tasas diagnósticas ostensiblemente inferiores al resto^{88, 89}.

En la tabla 42 se describe el esquema de biopsia utilizado y la inclusión de pacientes de riesgo elevado.

TABLA 42. Tipo esquema aplicados y características basales de las muestras

Referencia	País	Vía	Nº cilindros		C. inclusión (%)#	
			A	B	PSA> 20	TR+
Naughton ⁸⁷	USA	Transrectal	6	12	0	17.5
Emiliozzi ⁷¹	Italia	Transperineal	6	12	No informa	26.5
Kim ⁸⁸	Corea	Transrectal	6	12	0	17.2
Mariappan ⁸⁹	Malasia	Transrectal	6	8-14*	0	0
Paul ⁹⁰	Alemania	Transrectal	6	10	No informa	39
Rochester ⁹¹	Inglaterra	Transrectal	12	15	0	0
De La Rosette ⁹²	Holanda	Transrectal	8	12	7	32
Lecuona ⁹³	Sudáfrica	Transrectal	8	Viena*	No informa	20
Herranz ⁹⁴	España	Transrectal	6	10	0	0
Rodríguez ⁹⁵	Méjico	Transrectal	12	18	0	15
Pacheco	España	Transrectal	8	12	0	0

* Esquemas de biopsia variable. En el grupo a estudio los pacientes se asignaron a esquemas variables de 8,10,12o14 cilindros o se aplicó el nomograma de Viena según las características clínicas basales del paciente(edad, volumen prostático).

Porcentaje total de pacientes incluidos con PSA > 20 ng/ml o TR sospechoso.

II. Defectos metodológicos y de diseño.

- El estudio realizado se diseñó para poder detectar unas diferencias entre los esquemas del 10%. El resto de ECAs o bien asumen diferencias mayores, que oscilan entre el 15 y el 20%, o no especifican cómo se calculó el tamaño muestral^{71, 88, 91, 93}. El análisis exhaustivo de los trabajos reveló datos sorprendentes en dos estudios, Rodríguez-Covarrubias y col.^{90, 95} y Paul y col.⁹⁰, en los que a pesar de asumir diferencias entre los esquemas a estudio del 10%, menores al resto de estudios, obtienen tamaños muestrales muy pequeños (150 y 200 pacientes respectivamente). Con los datos publicados por los autores se recalculó el tamaño muestral, lo que evidenció que las cifras aportadas eran erróneas. Como ejemplo, al calcular el tamaño muestral con los datos aportados por Rodríguez-Covarrubias y col.^{90, 95} (potencia 80%, error alfa de 0.05, 30% tasa diagnostica grupo control y

asumiendo un 10% de diferencias entre los grupos) se hubieran precisado reclutar 560 pacientes y no los 150 calculados por los autores.

- En el estudio realizado, el gran tamaño muestral repercute directamente sobre la potencia estadística del mismo, que asciende hasta el 92.4%. El resto de estudios, con tamaños muestrales menores, presentan potencias insuficientes (< 80%), salvo el estudio de Rodríguez-Covarrubias. Este aspecto es especialmente relevante en aquellos trabajos en los que no se identifican diferencias entre los grupos comparados (estudios negativos). En este tipo de estudios, es recomendable la evaluación a posteriori de la potencia real del mismo, con el fin de discernir si realmente no existen diferencias o por el contrario sí existen pero el estudio carece la potencia necesaria para detectarlas. La potencia media de los seis estudios negativos fue del 23.8%. En la Tabla 43 se detalla la potencia real de cada ECA.
- En nuestro estudio se realizó una asignación aleatoria simple de los pacientes, con el fin de balancear los posibles factores de riesgo. Este hecho se demuestra con la ausencia de diferencias en la distribución de los principales factores de riesgo (Edad, PSA total, PSA densidad, volumen prostático y explorador) entre los grupos a estudio. Pero esto no ocurre en todos los ECAs, pues Emiliozzi y col.⁷¹ y Lecuona y col.⁹³ incluyeron un porcentaje mayor de pacientes con TR+ y lesiones ETR en uno de los dos esquemas (>6-7%), lo que limita la comparación de resultados. En la tabla 43 se resume el tipo de aleatorización de cada esquema.

Tabla 43. Defectos metodológicos y de diseño

Referencia	Cálculo muestral	Diferencias asumidas (%)	n	Aleatorización	p	Potencia real ^{##}
Naughton ⁸⁷	Sí	15	244	No descrita	0.90	4.3%
Emiliozzi ⁷¹	No		214	No descrita	0.02	63.2%
Kim ⁸⁸	No		240	No descrita	0.60	13.1%
Mariappan ⁸⁹	Sí	20	132	No descrita	0.03	70.4%
Paul ⁹⁰	Sí	10	200	No descrita	0.04	38.4%
Rochester ⁹¹	No		244	No descrita		65.1%
De La Rosette ⁹²	Sí	12	260	Simple 1:1	0.48	16.7%
Lecuona ⁹³	No		303	Simple 1:1	0.63	11.1%
Herranz ⁹⁴	Sí	15	315	Simple 1:1	0.37	27.0%
Rodríguez ⁹⁵	Sí	10	150	No descrita	0.02	86.9%
Pacheco	Sí	10	541	Simple 1:1	0.01	92.4%

Nuestro estudio no evidenció diferencias en la tasa diagnóstica de CaP al final del seguimiento ($p=0.28$), lo que demuestra la ausencia de diferencias en la prevalencia de CaP entre los grupos a estudio. Por tanto, las diferencias detectadas en la primera biopsia son atribuibles únicamente al esquema de punción aplicado y no a una mayor prevalencia de CaP en uno de los dos grupos, lo que hubiera constituido un sesgo sistemático con la consiguiente limitación de la validez interna de estudio.

Este hecho, junto a la ausencia de diferencias en la distribución de los principales factores de riesgo, corrobora la correcta aleatorización de los pacientes.

El resto de los estudios no realizaron un seguimiento adecuado de sus pacientes. Únicamente De La Rosette y col.⁹² y Herranz y col.⁹⁴ evaluaron las biopsias sucesivas sin hallar diferencias de distribución de CaP entre los esquemas a estudio, ni en la primera biopsia ni en las sucesivas.

6.1.2. Eficacia diagnóstica estratificada

El análisis de la eficacia diagnóstica por estratos reveló que el esquema de biopsia prostática de doce cilindros es más eficaz que el de ocho en pacientes jóvenes (<60 años), con PSA bajo (< 10 ng/ml) y con volumen prostático entre 25 y 50cc.

Estos hallazgos no concuerdan con los resultados de los análisis por estratificados de otros ECAs. Solo cuatro de los diez estudios realizaron un análisis por estratos^{87, 88, 92, 93}, sin identificar diferencias en la tasa diagnóstica de los esquemas por subgrupos. Este hecho es comprensible, puesto que el análisis por estratos tiene utilidad cuando se dispone de una muestra grande, pero en estudios con muestras pequeñas el tamaño de los subgrupos resultantes no permite identificar diferencias aunque realmente existan.

En este sentido, volver a remarcar el impacto del tamaño muestral en la potencia del estudio, pues el tamaño de los subgrupos resultantes del análisis por estratos de nuestra muestra es superior, en muchas ocasiones, a la muestra total del resto de estudios analizados.

6.1.3. Análisis de riesgo

El esquema de 12 cilindros presentó una ventaja diagnóstica respecto al de 8, reflejada en una Odds Ratio (OR) de 1.60 con un IC 95% (1.10-2.33). La diferencia entre la OR del estudio multivariante (OR 1.60) y del estudio bivariado (OR 1.55) es < al 20% (3.2%), lo que descarta la existencia de posibles factores de confusión.

Este hallazgo no concuerda con el de los dos únicos ECAs que han realizado un análisis de este tipo: Herranz y col.⁹⁴ refieren una OR del esquema 10 cilindros respecto al de 8 de 1.25 (0.76-2.05) y De La Rosette y col.⁹² una OR del esquema 8 cilindros frente al de 12 de 0.86 (0.46-1.58). Lo comentado anteriormente podría explicarse por la baja potencia de ambos estudios (27% y 16.7% respectivamente), que limita las conclusiones obtenidas en los mismos.

En sentido contrario, nuestros resultados confirman lo publicado por Eichler y col.⁶⁴ en el único metanálisis realizado hasta el momento, en el que se recomienda la obtención de un máximo de doce cilindros y se descarta la utilización de esquemas sextantes. Los autores comunican un RR positivo de los esquema de 12 cilindros en comparación con los de 6 de 1.31 (1.25-1.37), similar a lo obtenido en nuestro estudio (RR 1.34).

El análisis del resto de los potenciales factores de riesgo reveló que una edad mayor de sesena años, un volumen prostático menor de 50 cc o un PSA densidad ≥ 0.15 se asocia de forma significativa con una mayor probabilidad de detección de CaP. Estos resultados concuerdan de forma global con los datos referidos en los dos ECAs previamente señalados y con lo publicado en la literatura ^{40, 79, 80, 82, 115}.

En nuestro estudio, los pacientes con PSA comprendido entre 10 y 20 ng/mL no presentaron un riesgo mayor de CaP que los pacientes con PSA <10 ng/mL, incluso presentaron un riesgo menor, OR 0.75 (0.44 – 1.29). La revisión de la literatura no apoya nuestros resultados, puesto que el PSA es un factor de riesgo claramente establecido^{17, 80, 82}. En opinión de los autores, las causas de estos resultados discordantes son la presencia de un probable sesgo de selección, pues ambos grupos no son totalmente comparables. En el subgrupo de pacientes con PSA comprendido entre 4 y 10 ng/mL, solo se biopsió a aquellos que presentaban un cociente libre/Total < 20%, lo que supuso una preselección de pacientes de mayor riesgo, mientras que en aquellos con PSA > 10 ng/mL no se utilizó este cociente. Por tanto, deberemos evaluar en estudios futuros la utilización del cociente en este subgrupo de pacientes con PSA entre 10 y 20 ng/ml.

En sentido contrario, tanto Herranz y col.⁹⁴ como De La Rosette y col.⁹² no identifican diferencia en el estudio multivariante de pacientes con PSA < de 20 ng/mL. De La Rosete no encuentra diferencias en la tasa de detección de CaP entre el grupo de pacientes con PSA < 10 y el grupo con PSA entre 10 y 20 (36% vs 34%), duplicándose la tasa de detección en pacientes con PSA > 20 ng/mL.

6.1.4. Indicadores eficacia diagnóstica

El estudio realizado confirma que el esquema de 12 cilindros es más sensible que el de 8 en la detección de CaP (85.7% frente a 69.4%) y tiene mejor VPN (88% frente a 82.4%). Estos indicadores son muy importantes, puesto que la sensibilidad se correlaciona con la capacidad del test para diagnosticar un CaP clínicamente significantes en pacientes enfermos y el VPN con la seguridad de la prueba. Por tanto, un esquema de biopsia con un VPN alto se correlacionará con tasas bajas de rebiopsias positivas tras una primera biopsia negativa.

Haas y col.²⁴ y Delongchamps y col.^{25, 116} analizaron la sensibilidad y el VPN de diversos esquemas de biopsia aplicados sobre próstatas obtenidas de autopsias de varones sin factores de riesgo conocido de CaP. Al comparar nuestros resultados con los de estos autores, se observa concordancia en el VPN obtenido para un esquema de 12 cilindros (84%), pero no en la sensibilidad (53%), muy inferior a la de nuestro estudio (85.7%). Sin embargo, los autores señalan que sus resultados sobreestiman la prevalencia real de CaP, puesto que sólo el 71% de los tumores identificados en autopsia son clínicamente significantes, aumentando ésta hasta el 74.6% cuando para su cálculo se utilizan únicamente los CaP clínicamente significantes.

Creemos que esta sensibilidad ligeramente menor a obtenida en nuestro estudio es debida a:

- La prevalencia de CaP obtenida en estudios de autopsia es la prevalencia real de la muestra, mientras en los estudios basados en el seguimiento de series de biopsia, la prevalencia es una estimación aproximada de la prevalencia real. Por tanto, a mayor tiempo de seguimiento, la prevalencia estimada más se aproximará a la real.
- Los estudios en autopsia se han realizado sobre población general sin factores de riesgo conocidos de CaP, por lo que la prevalencia en su muestra

es menor a la de muestras seleccionadas como la nuestra (29% y 38.1% respectivamente).

Por otra parte, el esquema de 12 presentó una razón de verosimilitud negativa de 0.135 por 0.212 el esquema de 8. Este dato indica que si se aplica un protocolo de 12 cilindros, la probabilidad de un resultado negativo en la biopsia es 7.4 veces superior en pacientes no enfermos que en enfermos ($1/0.135=7.4$), en contraste con el esquema de 8 cuya probabilidad es 4.7 veces superior ($1/0.212=4.7$).

5.1.5. Análisis de la eficacia diagnóstica de las áreas de punción

La tasa de detección de CaP de un esquema de biopsia depende tanto del número de cilindros obtenidos como de su localización. Por tanto, el conocimiento preciso de la distribución y localización anatómica de los tumores en la glándula prostática es clave en el desarrollo de esquemas de biopsia más eficaces, pues permite identificar aquellas áreas afectas por CaP con mayor frecuencia.

Nuestros resultados reflejaron que las zonas de punción afectadas con mayor frecuencia por CaP fueron: las áreas basales y apicales en el esquema de 8 cilindros y las áreas basales, apicales, supero-mediales y supero-laterales en el esquema de 12, todas ellas con tasas diagnósticas superiores al 30%.

Los datos analizados en nuestro estudio referente a la distribución zonal de CaP aportaron algunos puntos de interés:

- En el esquema de 8 cilindros se observó una gran focalidad de lesiones en las áreas basales, afectas globalmente en el 41.3% de los casos.
- Las zonas apicales estaban afectadas en casi en un tercio de las biopsias positivas con independencia del esquema aplicado.

- En el esquema de doce cilindros, las zonas súper-laterales y súper-mediales presentaron mayores tasas diagnósticas que sus correspondientes zonas inferiores y en las zonas basales se obtuvieron tasas de detección un 10% menores a las de sus zonas homónimas en el esquema de 8.

Estas diferencias en la distribución zonal de CaP son atribuibles a una diferente distribución topográfica de las áreas de punción en ambos esquemas. En el esquema de 8 cilindros, las zonas basales incluyen la zona más supero-externa del aspecto látero-prostático o cuerno anterior⁶⁰, a diferencia del esquema de doce cilindros en el que esta zona se distribuye entre la zona basal y la súper-lateral. Este hecho explicaría la disminución de la tasa diagnóstica en las zonas basales y el aumento en las zonas súper-laterales en el esquemas de 12 cilindros respecto al de 8.

Por tanto, aunque todas las áreas biopsiadas en ambos esquemas presentan tasas diagnósticas superiores al 25%, las punciones dirigidas a las áreas basales, supero-laterales y apicales son las que presentan una mayor eficacia, por lo que deberían estar incluidas en cualquier esquema de biopsia.

Estos hallazgos son consecuentes con la mayoría de los estudios publicados en la literatura. Tradicionalmente, se ha identificado la base y el apex de la glándula periférica como las zonas con mayor tasa diagnóstica de cáncer de próstata, disminuyendo la eficacia ligeramente en la línea media parasagital^{59, 62, 117, 118}. En este sentido, Scattoni y col.⁶⁹ relacionaron la punción de las zonas más laterales y látero-basales con mayores tasas de detección. Haas y col.^{7, 24} concluyeron que la capacidad de detección de CaP depende más de la localización que del número de biopsias y que las muestras laterales y apicales de la zona periférica son las más frecuentemente afectadas por CaP. Dentro de la zona periférica, Babaian y col.⁶⁰ identificaron el asta o cuerno anterior prostático como el área con mayor probabilidad de presentar biopsias positivas.

En sentido contrario, Merrick y col.¹¹⁹ realizaron una biopsia de saturación con un esquema de 24 regiones en 102 pacientes, en las que identificaron las zonas anteriores como las más frecuentemente afectadas por CaP. En nuestra opinión, los resultados de este estudio están sesgados, ya que el autor utilizó la vía perineal, con la que se accede con mayor facilidad a la próstata anterior, y todos los pacientes tenían biopsias previas negativas en las que se utilizó la vía transrectal, por lo que la mayoría de los tumores que asentaban en el aspecto posterior prostático ya habían sido diagnosticados.

Por otro lado, Opell y col.¹²⁰ publicaron una mayor distribución de tumores en zonas mediales que en zonas laterales. Una posible explicación a estos resultados es que el estudio fue realizado en próstatas biopsiadas con un esquema sextante clásico de Hodges, línea media parasagital, por lo que la proporción de tumores en estas áreas fue lógicamente mayor.

Por todo lo anterior, la localización de las áreas con mayor tasa de detección sigue siendo controvertida^{69, 121}, pues varía según el esquema de biopsia aplicado, de la vía de obtención de las muestras (transrectal o perineal), de las características basales del paciente (volumen, presencia lesiones palpable, primera biopsia o sucesivas) y de la definición precisa de cada área.

6.2. EFICIENCIA DIAGNÓSTICA ESQUEMAS DE BIOPSIA

La definición del esquema de biopsia óptimo está íntimamente relacionada con la eficiencia diagnóstica del mismo. Bjurlin y col.¹⁰² definen la presencia de una sensibilidad y VPN elevados, una buena correlación entre los datos de la biopsia y los de la pieza definitiva y una baja tasa de complicaciones, como los criterios exigibles a un esquema de biopsia para poder ser considerado como óptimo.

Por tanto, definiremos el esquema de biopsia óptimo o más eficiente como aquel que permite diagnosticar un mayor número de tumores significantes con menor número de muestras, sin aumentar la necesidad de rebiopsias y con una mínima tasa de efectos secundarios.

6.2.1. Biopsias sucesivas

Los datos del estudio revelaron que el 34.6% de los pacientes con una primera biopsia negativa fueron rebiopsiados utilizando un esquema de 20 cilindros. Aunque esta proporción es ligeramente menor a la aportada por Herranz y col. (46.3%)⁹⁴, la incorporación y evaluación de nuevas biopsias sucesivas, fundamentalmente en pacientes biopsiados al final del estudio, permitirá mejorar la fiabilidad de los resultados obtenidos.

6.2.1.1. Eficacia diagnóstica de las biopsias sucesivas

Los datos analizados en nuestro estudio sitúan la tasa de detección de CaP en segunda biopsia en el 40.1%, 43.7% en el grupo biopsiado inicialmente con un esquema de 8 y 36.4% en el grupo de 12. Estas diferencias, aunque no son significativas ($p=0.37$) son clínicamente relevantes, porque ser biopsiado inicialmente con un esquema de 12 cilindros produce una reducción absoluta de riesgo de presentar un CaP en la segunda biopsia del 7.3%.

Nuestro resultados difieren de los aportados por De La Rosette y col.⁹² y Herranz y col.⁹⁴, únicos ECAs que realizan un seguimiento a largo plazo de su serie. Los autores detectan CaP en el 12.3% y 14.4% de la segunda biopsia, resultados significativamente menores a los obtenidos en nuestro estudio. Las razones de estas diferencias son:

- Herranz utiliza un esquema de 8-10 cilindros en las rebiopsias, claramente insuficiente para los estándares actuales y De La Rosette no especifica el n° de cilindros utilizado. En nuestro estudio, se utilizó un esquema de 20 cilindros en todas las rebiopsias.
- Nuestro estudio presenta un seguimiento mayor al de los estudios mencionados, con un tiempo medio entre la primera y segunda biopsia de 20.7 meses. En este sentido, se ha demostrado que aumentar el tiempo entre biopsias incrementa el riesgo de detección de CaP en las biopsias sucesivas^{122 123 124}.

Todo lo anterior concuerda con los datos publicados en la literatura, en los que se afirma que el uso de esquemas extendidos en rebiopsia aporta tasas diagnósticas de CaP de entre el 10% y el 20%^{94, 125-127}, que se incrementan hasta el 30-42% al utilizar esquemas de saturación^{65, 70, 119, 122, 124, 128}.

6.1.2.2. Número de biopsias necesarias para detectar un CaP

Los datos del estudio analizados confirman que la mayoría de los tumores detectados al final del seguimiento fueron diagnosticados en la primera biopsia. Este aspecto es más acentuado en los pacientes biopsiados inicialmente con un esquema de 12 (83.1%) que en aquellos biopsiados inicialmente con 8 cilindros (69.4%). Estos datos son importantes, pues traducen que el esquema de 12 cilindros no sólo diagnostica más tumores, sino que lo hace de forma más precoz.

También se calculó el promedio de biopsias que fueron necesarias para llegar al diagnóstico de CaP, 1.31 en el grupo de 8 y 1.17 en el de doce. Por tanto, si a 100 pacientes con CaP se les indicara la realización de una biopsia prostática, se precisarían 117 procedimientos para su diagnóstico utilizando un esquema de 12 por 131 con un esquema de 8. Esto supondría, en un servicio de tamaño medio como el nuestro donde se diagnostican aproximadamente 50 tumores anuales en pacientes T1c, un ahorro de 7-8 biopsias/año.

Aunque basándonos en los hallazgos aportados en este estudio se podría realizar un estudio de costes, éste queda fuera de los objetivos de este estudio puesto que requeriría otro tipo de análisis. Sin embargo, parece evidente que el uso de un esquema de 12 cilindros rentabilizaría mejor los recursos disponibles, tanto físicos (salas de exploraciones y/o quirófanos en aquellos casos en que se realice la rebiopsia bajo sedación), de personal (urólogos, personal auxiliar, anatomopatólogos) como económicos (el coste aproximado de una biopsia con sedo-anestesia es de 1000 euros). Tampoco se han incluido en el análisis los efectos psíquicos que causa sobre los pacientes la incertidumbre diagnóstica, en un tema tan sensible y con las connotaciones sociales que tiene el diagnóstico de cualquier patología oncológica ^{129, 130}.

6.2.2. Análisis riesgo sobrediagnóstico y concordancia anatomopatológica

6.2.2.1. Riesgo sobrediagnóstico

Los resultados del estudio demuestran que el aumento del número de cilindros no se correlaciona con un incremento de la posibilidad de detectar un CaP microfocal ⁴⁰ ni de cumplir criterios preoperatorios de CaP clínicamente insignificante ^{36, 38, 39}.

Estos resultados no concuerdan con lo publicado en la literatura. Master y col.¹³¹ refieren que el uso de esquemas de biopsia extendida, comparada con la biopsia sextante, se asocia a un aumento en la probabilidad de detección de tumores de bajo volumen en prostatectomía radical. Estos esquemas contribuirían a la

migración de grado y estadio del CaP, con el consiguiente aumento del riesgo de sobrediagnóstico.

Por otro lado y en la misma línea de nuestros resultados, Sing y col.⁶² y Meng y col.¹³² han demostrado que la realización de esquemas de biopsia más extensivos no aumenta el riesgo de detección de CaP clínicamente insignificante.

Como consecuencia del punto anterior, señalar que no se ha observado un incremento de los pacientes incluidos en un protocolo de vigilancia activa en el grupo donde se utilizó un esquema de 12 cilindros .

De acuerdo a los resultados previamente señalados, creemos que la causa principal del aumento del sobrediagnóstico (detección de tumores clínicamente no significantes) y sobretratamiento (presencia de lesiones de bajo grado y escaso volumen tumoral en piezas de prostatectomía) observado en las últimas dos décadas¹³¹ no es el número de biopsias, sino la implementación cada vez más generalizada del uso del PSA en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

5.2.2.2. Concordancia anatomopatológica

El aumento del número de cilindros no aporta un mayor grado de concordancia entre el grado Gleason en la biopsia y el obtenido en prostatectomía radical, 80.6% con el esquema de 8 frente al 84% con el esquema de 12.

Estos hallazgos no respaldan los resultados de otros estudios publicados¹³³⁻¹³⁵, en los que se evidencia un aumento en la concordancia del grado Gleason al pasar desde esquemas sextantes hasta esquemas extendidos (65% y 75% respectivamente). Mian y col.¹³⁶ analizan 426 prostatectomías en las que observan una infravaloración del grado Gleason en el 41% de los pacientes biopsiados con un esquema sextante en contraposición al 17% con el uso de esquemas extendidos. Scattoni y col.⁶³ refieren que la discordancia global entre el grado Gleason en biopsia y en pieza de prostatectomía es del 43%.

En opinión de los autores, las diferencias entre los resultados publicados y los obtenidos en nuestro estudio se deben a diversas razones. Por un lado, las características de los esquemas analizados no son comparables, ya que la mayoría de trabajos comparan un esquema sextante con otro extendido, a diferencia de nuestro estudio en el que se compararon dos esquemas extendidos. Por otro lado, en nuestro estudio sólo se consideraron discordancias de grado significativas¹³⁵, definidas como aquéllas que implican un cambio en el grupo de riesgo, como por ejemplo el paso de un grado de Gleason 6 a 7 o de 7 a 8¹³⁷. Por último, nuestro estudio no presentó una potencia suficiente para poder contestar a la cuestión planteada, pues únicamente se analizaron 86 piezas de prostatectomía.

De forma análoga, tampoco se demostró mayor concordancia entre la presencia de lesiones únicas en biopsia y la posibilidad de presentar un tumor órgano-confinado tras prostatectomía radical, que varió entre el 78.6% con el esquema de 8 y el 88.9% con el de 12. Aunque las diferencias entre los dos esquemas no fueron significativas, los autores opinan que puede existir una tendencia clínica (10.3%) que deberá ser confirmada con estudios de mayor potencia.

Por otro lado, la afectación de un único cilindro es el resultado más frecuentemente observado en ambos esquemas, pues afecta a casi un tercio de los pacientes diagnosticados de CaP con el esquema de 8 cilindros y a más de un cuarto de los de doce. Estos hallazgos concuerdan con la ausencia de diferencias en la distribución de tumores clínicamente insignificantes y CaP microfocales entre ambos esquemas.

6.2.3. Complicaciones

6.2.3.1. Definición y clasificación

De forma previa al inicio de un estudio de morbilidad es imprescindible, para poder comparar los resultados entre los diversos estudios, que el investigador se plantee tres cuestiones: ¿cómo se define la complicación?, ¿cómo se mide y cuantifica? y ¿cómo se clasifica?.

La primera cuestión es crítica, porque la definición precisa de la complicación a estudio determinará en gran medida la prevalencia de la misma. Una definición apropiada de complicación según la clasificación Accordion¹¹² es “ cualquier resultado o evento no planeado del procedimiento que ocurre en la proximidad temporal de éste y que induce un cambio en el manejo del paciente”. En este sentido, señalar que la mayoría de los estudios cuantificaron como complicación cualquier evento relacionado con la biopsia, sin haber definido de forma precisa ¿qué entendían los autores por complicación?.

La mayoría de los estudios realizados utilizaron sistemas no estandarizados, como por ejemplo leve, moderado y severo, para cuantificar y clasificar las complicaciones¹³⁸⁻¹⁴¹. Estos sistemas presentan importantes limitaciones.

Como ejemplo, ¿la presencia de hematuria es una complicación o una consecuencia lógica y normal después de una biopsia?. En opinión de los autores, el hecho diferencial entre una hematuria considerada como “síntoma” y otra considerada como “complicación” no es la intensidad o los días de duración de la misma, sino el requerimiento de asistencia o la intervención necesaria para su resolución. Por tanto, se decidió utilizar el sistema de clasificación Clavien-Dindo¹¹⁰ al ser de fácil aplicación, estar validado clínicamente y recomendado en las guías clínicas de la EUA^{142, 143}. En este sistema, la clave para clasificar la complicación es el tratamiento recibido y no la complicación per se. De hecho, aquellas incidencias que no requieren ningún tipo de asistencia no aparecen en dicha clasificación.

El 38.9% de las complicaciones se clasificaron como grado tipo I y el 61.1% como tipo II de la clasificación Clavien-Dindo, no identificándose ninguna complicación grado III o mayor.

El tercer elemento que puede modificar en un estudio de morbilidad la prevalencia de complicaciones es el método de recogida de datos. La mayoría de trabajos recurren a la entrega de cuestionarios de recogida de datos o a llamadas telefónicas. Pero este tipo de registro no está exento de problemas, pues presentan pérdidas de seguimiento elevadas. Rosario y col.¹⁴⁰ comunican pérdidas del 25.8% y Moreno y col.¹⁴⁴ mediante encuesta telefónica del 24%. En este tipo de encuestas, los pacientes tienen tendencia a sobrevalorar e informar con mayor frecuencia la aparición de efectos secundarios, fundamentalmente leves, en comparación a lo notificado por sus médicos¹⁴⁵. Steinsvik y col.¹⁴⁶ informan de resultados similares en un estudio aleatorio realizado en pacientes intervenidos de cáncer de próstata.

El método de recogida de datos utilizado por los autores, la revisión del historial electrónico de cada paciente y el análisis de la atención sanitaria percibida en los 30 días subsiguientes a la biopsia, también presenta limitaciones. La limitación más obvia es el infradiagnóstico, pues algún paciente puede haber acudido a un centro privado o ser atendido fuera de la Comunidad Valenciana. A pesar de estas limitaciones, se utilizó este método de recogida de datos por ser más reproducible y presentar probablemente menos pérdidas de seguimiento.

6.2.3.2. Prevalencia tasa de complicaciones

La prevalencia de complicaciones post-biopsia que precisaron asistencia sanitaria en los primeros 30 días es baja (3.3%). Como ya se ha mencionado previamente, la gran heterogeneidad en la definición y clasificación de las complicaciones determina la existencia de un amplio rango en la prevalencia de las mismas (3%-98%)^{140,141,147} lo que dificulta la comparación con nuestros resultados. Sin embargo, se observa una concordancia de resultados cuando se comparan los resultados del estudio con otros de características similares, aquellos en que únicamente se cuantifican las complicaciones que precisaron asistencia médica¹⁴¹.

El aumento del número de cilindros incrementó la tasa de complicaciones desde el 1.5% en el grupo de 8 cilindros hasta el 5.2% en el grupo de 12. Este incremento de prevalencia difiere de lo publicado en otros ECAs. Naughton y col.⁸⁷ comparan la tasa de complicaciones de un esquema sextante frente a otro de doce cilindros y observan un ligero incremento de las complicaciones leves pero sin evidenciar diferencias en las graves. Resultados similares obtienen Paul y col.⁹⁰ al comparar un esquema de seis cilindros con otro de diez y Rodríguez Covarrubias y col.⁹⁵ al comparar un esquema de 12 y otro de 18. Este último estudio es en el único identificado hasta la fecha que utiliza el sistema Clavien-Dindo para clasificar las complicaciones.

Tampoco identifican diferencias en la tasa de complicaciones Berger y col.¹⁴⁸ en un estudio retrospectivo sobre 5957 pacientes biopsiados con tres protocolos diferentes de biopsia de 6 ,10 y 15 cilindros y Ghani y col.¹⁴⁹ en un estudio prospectivo en el que se comparan 3 protocolos de biopsia de 6, 8 y 12 cilindros.

En concordancia con nuestros resultados, algunos autores confirman un aumento de complicaciones al aumentar el nº de cilindros. Chowdhury y col.¹⁵⁰ evidencian un aumento de hematuria con el incremento del número de cilindros y Utrera y col.¹⁵¹ observan que la obtención de más de 14 cilindros incrementa significativamente la posibilidad de bacteriuria post-biopsia. Simsir y col.¹⁵²

comunican un incremento significativo en el riesgo de infección con la obtención de más de 10 cilindros.

En opinión de los autores, este aumento en la incidencia de complicaciones, fundamentalmente infecciosas, con el incremento del número de cilindros presenta una relación de causalidad con la inoculación a través de la pared rectal y de los tejidos periprostáticos de enterobacterias dentro del parénquima prostático, torrente sanguíneo, tracto urinario o cualquiera de las combinaciones anteriores. Por consiguiente, parece lógico pensar que al aumentar el número de punciones se puedan incrementar las tasas de infecciones.

6.2.3.3. Tipos de complicaciones

En general, las complicaciones más frecuentes en el seguimiento post-biopsia son las infecciones del tracto urinario, el sangrado (hematuria, hemospermia y rectorragia) y la retención urinaria¹⁴⁸.

A. Infección tracto urinario

Según nuestros resultados, la infección del tracto urinario fue la complicación más frecuente (2.1%) y de mayor gravedad (Clavien-Dindo grado II). Sólo 3 pacientes precisaron ingreso hospitalario (0.6%), sin precisar ninguno de ellos ingreso en UCI por sepsis grave (Clavien-Dindo grado IV).

Los datos publicados aportan tasas de ingreso hospitalario discordantes¹³⁸, que oscilan entre el 0.6% y el 4.1%. Batura y col.¹⁵³, en un estudio sobre 72 500 biopsias, refieren una tasa de ingreso hospitalario por causa infecciosa que oscila entre el 2.15-3.6%. Datos similares son aportados por Wagenleher y col. en un estudio sobre la prevalencia global de infecciones en urología, con tasas de ingreso hospitalario del 3%¹⁵⁴. Zaytoun y col.¹⁵⁵ refieren una tasa ligeramente menor, 0.6%, concordante con nuestros resultados. En nuestro medio, Utrera y col. publican una tasa de ingreso por ITU grave del 0.5%¹⁵¹.

Esta amplia variabilidad en la tasa de infecciones graves e ingresos hospitalarios podría estar relacionada con la tasa local de resistencia antimicrobiana. Además, las tasas de resistencia antimicrobiana, en especial a las fluorquinolonas¹⁵⁵, se han incrementado de forma progresiva en los últimos años, lo que parece tener un papel fundamental en el incremento de la incidencia de ITUs¹⁵⁶.

En este sentido, Zani y col.¹⁵⁷ demostraron que hasta un 5% de los pacientes biopsiados presentaban bacteriuria transitoria y que en el 2-3% se identificaban bacteriemia y fiebre a pesar de realizar una correcta profilaxis antibiótica. Estos hallazgos han sido corroborados en amplios estudios de registro, como el de Loeb y col.^{141, 147, 158} basados en datos de 17472 pacientes del registro SEER o el de Nam y col.¹³⁸ sobre 75190 pacientes canadienses, donde se evidencia el aumento de la tasa de ingreso hospitalario a 30 días, desde el 1% en 1996 hasta el 4% en 2005.

B. Sangrado

La incidencia de complicaciones hemorrágicas después de biopsia es baja con independencia del esquema utilizado, con tasas de atención médica del 1.3%. Estos datos son concordantes a los hallados en la literatura, donde las cifras de hemorragia clínicamente significativa oscilan entre el 1 y el 4%¹⁵⁹. Por otro lado, el análisis de la incidencia de sangrado de cualquier tipo e intensidad (hematuria, hemospermia, rectorragia) es difícil de determinar, con incidencias que varían entre el 10 y el 92%¹⁶⁰.

La incidencia de hematuria en nuestro estudio es baja (1.3%) y poco severa, todos los pacientes fueron catalogados como Calvien-Dindo tipo I. La hematuria es la complicación hemorrágica más frecuentemente comunicada en la literatura, con tasas de prevalencia que oscilan entre el 10% y el 84%^{138-141, 147}. Sin embargo, y en concordancia con nuestros datos, la prevalencia de hematuria baja drásticamente cuando se analizan únicamente aquellos casos que han precisado atención médica. Nam y col.¹³⁸ identifican una tasa de reingresos a 30 días por hematuria del 0.3%.

Hallazgos similares son descritos por Dodds y col.¹⁶¹ con tasas de ingreso por hematuria del 0.2%.

Tanto la hemospermia como la rectorragia presentan la misma problemática que la hematuria. Los rangos de prevalencia de hemospermia en la literatura oscilan entre el 1-93%^{140, 149}. En nuestro estudio, al igual que el resto de la bibliografía, la necesidad de atención médica por éste motivo es anecdótica (0.2%).

C. Retención urinaria

El riesgo de retención urinaria es muy bajo. Ningún paciente fue sondado tras la primera biopsia y uno precisó sondaje vesical en una de las rebiopsias, lo que representa el 0.15% de todas las biopsias realizadas. Estos datos concuerdan con los publicados en la literatura, con rangos que oscilan entre el 0.2% y el 1.7%^{128, 139}, sin apreciar diferencias entre primeras biopsias y sucesivas.

6.2.3.4. Complicaciones primera biopsia y sucesivas

Según nuestros resultados, no existen diferencias en el número y tipo de complicaciones entre la primera biopsia (3.3%) y las sucesivas (4.8%). Sin embargo, sí se evidenciaron diferencias al analizar de forma aislada los datos de los tres esquemas aplicados (8, 12 y 20 cilindros). El protocolo de 8 cilindros presentó una tasa de complicaciones menor que sus equivalentes de 12 y 20.

En la misma línea que nuestros resultados, Loeb y col., en un amplio estudio retrospectivo sobre 13 000 pacientes norteamericanos, no evidencian tasas de complicaciones diferentes entre la primera biopsia y las sucesivas^{147, 162}.

6.2.4. Dolor

Los resultados del estudio demuestran que el aumento del número de cilindros en los esquemas de biopsia extendida no incrementa la sensación subjetiva de dolor. La biopsia prostática extendida con bloqueo anestésico local es una técnica bien tolerada por la mayoría de los pacientes, puesto que el 89.3% catalogó las molestias como ausentes o leves.

Estos datos son concordantes con la mayoría de los estudios realizados¹⁶³. En la misma línea de nuestros resultados, Rosario y col.¹⁴⁰, en un estudio prospectivo multicéntrico realizado en el Reino Unido (ProtecT study), observan que el 85% de los pacientes analizados catalogó la sensación de dolor durante la biopsia como ausente o leve.

De los diez estudios clínicos prospectivos aleatorizados, únicamente dos analizaron el impacto del nº de cilindros sobre la sensación subjetiva de dolor^{87,90}. Al igual que en nuestro estudio, los autores no objetivaron diferencias entre los esquemas analizados, a pesar de usar técnicas anestésicas subóptimas, pues Naughton y col.⁸⁶ no utilizaron analgesia y Paul y col.⁹⁰ sólo aplicaron gel de lidocaína intrarectal. Este hecho explica porque el porcentaje de pacientes que catalogaron el dolor como leve o ausente (70%) es menor al identificado en nuestro estudio.

Se utilizó una inyección de un anestésico local a nivel del angulo próstato-seminal, pues su superioridad sobre otras vías de administración está ampliamente aceptada en la literatura por múltiples estudios prospectivos aleatorizados¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ y refrendada con un nivel de evidencia 1b por las principales sociedades científicas^{99, 103, 168}.

Cabe destacar que tres pacientes no fueron analizados al ser excluidos del estudio por mala tolerancia de la prueba. Sin embargo, el análisis de estos tres pacientes no tuvo influencia sobre el resultado final del estudio porque únicamente representan el 0.5% de la muestra. Este porcentaje es comparable al de otras series¹⁴⁰. La

causa de la suspensión de la biopsia no fue la presencia de dolor con las punciones sino la aparición de un síncope vaso-vagal relacionado con hipertonía o patología previa del esfínter anal.

6.2.5. Medidas de impacto o magnitud del beneficio de los esquema de biopsia

Del análisis de nuestros resultados se desprende que el esquema de 12 cilindros presenta un impacto positivo sobre la tasa diagnóstica de CaP respecto al esquema de ocho, pues incrementa la tasa absoluta de detección de CaP en un 9.7% (AAR=9.7), lo que equivale a un incremento relativo del 34% (RR 1.34). El NNT para diagnosticar un CaP adicional de un esquema de doce cilindros comparado con uno de ocho es de 10, lo que confirma los resultados publicados por Ramírez y col.¹⁶⁹ (NNT de 11).

En sentido contrario, el esquema de 12 cilindros presenta un impacto negativo sobre la morbilidad, pues incrementa la posibilidad de aparición de complicaciones respecto al esquema de 8 en un 3.7% (AAR=3.7). Con el esquema de 12 cilindros se precisan biopsiar a 27 pacientes para detectar la aparición de un evento adverso adicional (NND=27) respecto al esquema control.

El impacto o magnitud del beneficio que produce el uso de un esquema de doce cilindros frente a uno de ocho fue calculada con el cociente beneficio/riesgo (AAR tasa diagnóstica/AAR tasa de complicaciones), que en nuestro estudio ha sido positivo ($9.7/3.7=2.6$). Este cociente implica que por cada complicación adicional consecuencia de utilizar un esquema de 12 cilindros frente al esquema de 8, se detectan 2.6 pacientes adicionales con CaP. Este tipo de análisis es novedoso en la evaluación de esquemas de biopsia y comporta la evidencia cuantificable del impacto o magnitud del beneficio que produce el uso de un esquema de 12 cilindros^{170, 171}.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- I. Un esquema inicial de biopsia de doce cilindros es más eficaz que uno de ocho en pacientes con tacto rectal normal, PSA al diagnóstico menor de 20 ng/ml y sin hallazgos sospechosos en la ecografía transrectal. El esquema de doce cilindros incrementa la tasa de detección de cáncer de próstata en un 9.7%, lo que equivale a una ventaja diagnóstica, expresada en riesgo relativo, del 34%.
- II. Un esquema inicial de biopsia de doce cilindros es más eficiente que uno de ocho en pacientes T1c y PSA menor de 20 ng/ml. El esquema de doce cilindros propuesto aumenta la tasa de detección de cáncer de próstata sin aumentar la incidencia de tumores clínicamente insignificantes, disminuye las necesidades de rebiopsias y no modifica la sensación subjetiva de dolor a expensas de un incremento leve en la tasa de complicaciones.
 - A. El uso de un esquema de biopsia de 12 cilindros disminuye las necesidades de biopsias sucesivas, con el consiguiente ahorro de recursos y ventajas para el paciente.
 - B. El aumento del número de cilindros no se correlaciona con un incremento en el diagnóstico de tumores clínicamente insignificantes ni mejora la correlación anatomopatológica entre el resultado de la biopsia y el de la pieza de prostatectomía.
 - C. El esquema de biopsia de 12 cilindros no aumenta la percepción subjetiva del dolor respecto al esquema de 8.
 - D. El esquema de doce cilindros incrementa ligeramente la tasa de complicaciones (3.7%). Las complicaciones secundarias a la biopsia son escasas y leves, sin superar ninguna el grado II de la clasificación de Clavien-Dindo.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
4. Cozar JM, Minana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cancer de prostata 2010 en Espana. *Actas Urol Esp.* 2013;37(1):12-9.
5. Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sanchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:83-9.
6. Martin RM. Commentary: prostate cancer is omnipresent, but should we screen for it? *Int J Epidemiol.* 2007;36(2):278-81.
7. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008;15(1):3866-71.
8. Rich AR. On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. 1934. *Int J Epidemiol.* 2007;36(2):274-7.
9. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol.* 1954;68(2):603-16.

10. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150(2 Pt 1):379-85.
11. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate*. 2003;54(3):238-47.
12. Stamatiou K, Alevizos A, Perimeni D, Sofras F, Agapitos E. Frequency of impalpable prostate adenocarcinoma and precancerous conditions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(1):45-9.
13. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol*. 2005;48(5):739-44.
14. Akpolat N. Prevalence of latent prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in İstanbul, Turkey: an autopsy study. *Turk J Med Sci*. 2011;41(1):66-71.
15. Granado de la Orden S, Saa Requejo C, Quintas Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp*. 2006;30(6):574-82.
16. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Martín VE, Candau BR. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el período 1991-2005. *Actas Urol Esp*. 2008;32(2):184-9.
17. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.

18. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968;49(3):347-57.
19. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35-49.
20. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology.* 1981;17(Suppl 3):11-6.
21. Kaye KW, Richter L. Ultrasonographic anatomy of normal prostate gland: reconstruction by computer graphics. *Urology.* 1990;35(1):12-7.
22. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol.* 1978;15(4):340-5.
23. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(12):897-906.
24. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1484-9.
25. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103(1):49-54.
26. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005;48(6):916-21; discussion 21.

27. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol*. 1997;157(1):204-6.
28. Schulte RT, Wood DP, Daignault S, Shah RB, Wei JT. Utility of extended pattern prostate biopsies for tumor localization: pathologic correlations after radical prostatectomy. *Cancer*. 2008;113(7):1559-65.
29. Trpkov K, Yilmaz A, Bismar TA, Montironi R. 'Insignificant' prostate cancer on prostatectomy and cystoprostatectomy: variation on a theme 'low-volume/low-grade' prostate cancer? *BJU Int*. 2010;106(3):304-15.
30. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schroder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008;180(1):150-4; discussion 4.
31. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):933-8.
32. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271(5):368-74.
33. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1714-20.
34. Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM, Inman B, Leibovich BC, Slezak JM, et al. After radical retropubic prostatectomy 'insignificant' prostate cancer has

- a risk of progression similar to low-risk 'significant' cancer. *BJU Int.* 2008;101(2):170-4.
35. Lee MC, Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C, Klein EA. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and a high likelihood of cure at radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2010;58(1):90-5.
36. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* 2004;101(9):2001-5.
37. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol.* 2008;54(6):1306-13.
38. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, Lloreta J, Babaian RJ. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. *J Urol.* 2005;174(6):2164-8, discussion 8.
39. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer.* 2008;112(8):1650-9.
40. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2008;112(5):971-81.
41. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. [Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1968;59(4):273-9.

42. Lee F, Gray JM, McLeary RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Borlaza GS, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate*. 1985;7(2):117-29.
43. Ragde H, Aldape HC, Bagley CM, Jr. Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration. *Urology*. 1988;32(6):503-6.
44. Torp-Pedersen S, Lee F, Littrup PJ, Siders DB, Kumasaka GH, Solomon MH, et al. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US: longitudinal and multiplanar scanning. *Radiology*. 1989;170(1 Pt 1):23-7.
45. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
46. Ramirez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzman S, Delgado Oliva F, Boronat Tormo F, Jimenez Cruz JF. Estrategias para la biopsia de prostata. revision de la literatura. *Actas Urol Esp*. 2007;31(10):1089-99.
47. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995;45(1):2-12.
48. Herranz Amo F, Diez Cordero JM, Cabello Benavente R. Evolucion de la tecnica de biopsia transrectal ecodirigida de la prostata. *Arch Esp Urol*. 2006;59(4):385-96.
49. Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE, Fair WR. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology*. 1997;49(3A Suppl):113-8.
50. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED, Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995;46(6):831-6.

51. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997;49(1):55-9.
52. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR, Brawer MK. The effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol*. 1998;160(5):1718-21.
53. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, et al. Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1996;155(2):605-6.
54. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1997;158(2):505-8; discussion 8-9.
55. Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol*. 2013;63(2):214-30.
56. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997;157(1):199-202; discussion 3.
57. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998;159(2):471-5; discussion 5-6.
58. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol*. 1997;158(6):2168-75.

59. Gore JL, Shariat SF, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 2001;165(5):1554-9.
60. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol*. 2000;163(1):152-7.
61. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2000;163(1):163-6; discussion 6-7.
62. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, et al. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol*. 2004;171(3):1089-92.
63. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2007;52(5):1309-22.
64. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006;175(5):1605-12.
65. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*. 2000;163(1):158-62.
66. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. 2001;166(1):86-91; discussion -2.

67. Jones JS, Patel A, Schoenfield L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*. 2006;175(2):485-8.
68. Guichard G, Larre S, Gallina A, Lazar A, Faucon H, Chemama S, et al. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *Eur Urol*. 2007;52(2):430-5.
69. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Deho F, Angiolilli D, et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol*. 2010;57(1):1-8.
70. Scattoni V, Raber M, Capitanio U, Abdollah F, Roscigno M, Angiolilli D, et al. The optimal rebiopsy prostatic scheme depends on patient clinical characteristics: results of a recursive partitioning analysis based on a 24-core systematic scheme. *Eur Urol*. 2011;60(4):834-41.
71. 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.
72. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008;71(2):191-5.
73. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(2):134-8.

74. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol*. 1998;159(3):920-4.
75. Bostwick DG, Graham SD, Jr., Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index. *Urology*. 1993;41(5):403-11.
76. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*. 2000;163(4):1144-8;
77. Djavan B, Zlotta AR, Byttebier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998;160(2):411-8; discussion 8-9.
78. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology*. 1999;54(5):846-52.
79. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert 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*. 2005;174(4 Pt 1):1256-60; discussion 60-1; author reply 61.
80. Grunkemeier MN, Vollmer RT. Predicting prostate biopsy results: The importance of PSA, age, and race. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(1):110-2.
81. Schroder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol*. 2008;54(2):274-90.

82. Luciani LG, De Giorgi G, Valotto C, Zanin M, Bierti S, Zattoni F. Role of transperineal six-core prostate biopsy in patients with prostate-specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings. *Urology*. 2006;67(3):555-8.
83. Reis LO, Zani EL, Alonso JC, Simoes FA, Rejowski RF, Ferreira U. Impacta el criterio para indicar la biopsia prostática sobre su exactitud? Estudio prospectivo llevado a cabo sobre una población de pacientes ambulatorios. *Actas Urol Esp*. 2011;35(1):10-4.
84. Potter SR, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology*. 2001;57(6):1100-4.
85. Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleshner NE. The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions. *J Urol*. 2007;177(2):516-20.
86. Gomez-Ferrer A, Arlandis S. Analisis de imagen asistido por ordenador en ecografía transrectal de próstata. *Actas Urol Esp*. 2011;35(7):404-13.
87. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol*. 2000;164(2):388-92.
88. Kim JW, Lee HY, Hong SJ, Chung BH. Can a 12 core prostate biopsy increase the detection rate of prostate cancer versus 6 core?: a prospective randomized study in Korea. *Yonsei Med J*. 2004;45(4):671-5.
89. Mariappan P, Chong WL, Sundram M, Mohamed SR. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *BJU Int*. 2004;94(3):307-10.

90. Paul R, Scholer S, van Randenborgh H, Kubler H, Alschibaja M, Busch R, et al. Optimization of prostatic biopsy: a prospective randomized trial comparing the sextant biopsy with a 10-core biopsy. Impact of prostatic region of sampling. *Urol Int*. 2005;74(3):203-8.
91. Rochester MA, Griffin S, Chappell B, McLoughlin J. A prospective randomised trial of extended core prostate biopsy protocols utilizing 12 versus 15 cores. *Urol Int*. 2009;83(2):155-9.
92. de la Rosette JJ, Wink MH, Mamoulakis C, Wondergem N, ten Kate FJ, Zwinderman K, et al. Optimizing prostate cancer detection: 8 versus 12-core biopsy protocol. *J Urol*. 2009;182(4):1329-36.
93. Lecuona A, Heyns CF. A prospective, randomized trial comparing the Vienna nomogram to an eight-core prostate biopsy protocol. *BJU Int*. 2011;108(2):204-8.
94. Herranz Amo F, Jara Rascon J, Cancho Gil MJ, Tabares Jimenez J, Molina Escudero R, Hernandez Fernandez C. Effectiveness of two ultrasound-guided transrectal biopsy schemes in the diagnosis of prostate cancer. A randomized study. *Arch Esp Urol*. 2010;63(2):107-16.
95. Rodriguez-Covarrubias F, Gonzalez-Ramirez A, Aguilar-Davidov B, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, Feria-Bernal G. Extended sampling at first biopsy improves cancer detection rate: results of a prospective, randomized trial comparing 12 versus 18-core prostate biopsy. *J Urol*. 2011;185(6):2132-6.
96. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*. 2003;7(14):1-88.

97. Miñana B. Estudio epidemiológico de estimación de la incidencia de cáncer de próstata en España en 2010. Registro Nacional de Cáncer de Próstata. LXXVI Congreso Nacional de Urología; Málaga2011.
98. Cozar JM, Minana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt B):E701-6.
99. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent-Update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-37.
100. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol.* 2011;59(1):61-71.
101. Nunez C, Angulo J, Sanchez-Chapado M, Alonso S, Portillo JA, Villavicencio H. Variabilidad de la practica clinica urologica en cancer de prostata en Espana. *Actas Urol Esp.* 2012;36(6):333-9.
102. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol.* 2013;189(6):2039-46.
103. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico AV, et al. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2012;10(9):1081-7.
104. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol.* 2007;177(6):2106-31.

105. The Committee for Establishment of the Guidelines on Screening for Prostate Cancer and Japanese Urological Association. Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int J Urol*. 2010;17(10):830-8.
106. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v129-33.
107. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357(9263):1191-4.
108. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-9.
109. Dindo D, Clavien PA. What is a surgical complication? *World journal of surgery*. 2008;32(6):939-41.
110. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
111. Ploussard G, Epstein JI, Montironi R, Carroll PR, Wirth M, Grimm MO, et al. The contemporary concept of significant versus insignificant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(2):291-303.
112. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. The accordion severity grading system of surgical complications. *Annals of surgery*. 2009;250(2):177-86.

113. Han M, Chang D, Kim C, Lee BJ, Zuo Y, Kim HJ, et al. Geometric evaluation of systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2012;188(6):2404-9.
114. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2013;190(2):419-26.
115. Nomikos M, Karyotis I, Phillipou P, Constadinides C, Delakas D. The implication of initial 24-core transrectal prostate biopsy protocol on the detection of significant prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2011;37(1):87-93;
116. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Threatte G, Jumbelic M, et al. Diagnostic accuracy of extended biopsies for the staging of microfocal prostate cancers in autopsy specimen. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(2):137-42.
117. de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology.* 2003;61(6):1181-6.
118. Presti JC, Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol.* 2003;21(2):135-40.
119. 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):715-23.
120. Opell MB, Zeng J, Bauer JJ, Connelly RR, Zhang W, Sesterhenn IA, et al. Investigating the distribution of prostate cancer using three-dimensional computer simulation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(3):204-8.

121. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2010;58(6):851-64.
122. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*. 2006;50(3):498-505.
123. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):820-34.
124. Rochester MA, Pashayan N, Matthews F, Doble A, McLoughlin J. Development and validation of risk score for predicting positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy in a UK population. *BMC Urol*[Revista on-line]. 2009;9:7. doi:10.1186/1471-2490-9-7. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19607725>.
125. Djavan B, Fong YK, Ravery V, Remzi M, Horninger W, Susani M, et al. Are repeat biopsies required in men with PSA levels < or =4 ng/ml? A Multiinstitutional Prospective European Study. *Eur Urol*. 2005;47(1):38-44.
126. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001;166(5):1679-83.
127. Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1184-8; discussion 8.

128. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J Urol*. 2011;186(3):850-4.
129. Fall K, Fang F, Mucci LA, Ye W, Andren O, Johansson JE, et al. Immediate risk for cardiovascular events and suicide following a prostate cancer diagnosis: prospective cohort study. *PLoS medicine*[Revista on-line]. 2009; 6(12): e1000197. doi:10.1371/journal.pmed.1000197. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20016838>.
130. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *Journal of general internal medicine*. 2006;21(7):715-21.
131. Master VA, Chi T, Simko JP, Weinberg V, Carroll PR. The independent impact of extended pattern biopsy on prostate cancer stage migration. *J Urol*. 2005;174(5):1789-93; discussion 93.
132. Meng MV, Elkin EP, DuChane J, Carroll PR. Impact of increased number of biopsies on the nature of prostate cancer identified. *J Urol*. 2006;176(1):63-8; discussion 9.
133. Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, Pizzo M, Federico G, Pansadoro A, et al. The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/ml: a randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol*. 2004;171(1):197-9.
134. Briganti A, Chun FK, Hutterer GC, Gallina A, Shariat SF, Salonia A, et al. Systematic assessment of the ability of the number and percentage of positive biopsy cores to predict pathologic stage and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;52(3):733-43.

135. King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC, Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):386-91.
136. Mian BM, Lehr DJ, Moore CK, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Ross JS, et al. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006;67(2):379-83.
137. Capitanio U, Karakiewicz PI, Valiquette L, Perrotte P, Jeldres C, Briganti A, et al. Biopsy core number represents one of foremost predictors of clinically significant gleason sum upgrading in patients with low-risk prostate cancer. *Urology*. 2009;73(5):1087-91.
138. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2013;189(1 Suppl):S12-7; discussion 7-8.
139. Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int*. 2012;110(3):369-74.
140. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012;344:d7894.
141. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011;186(5):1830-4.
142. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupret M, Truss M. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures:

- an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol.* 2012;61(2):341-9.
143. Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupret M, Truss M. Notificacion y clasificacion de complicaciones despues de procedimientos quirurgicos urologicos: una evaluacion y recomendaciones del panel de guias clinicas de la EAU. *Actas Urol Esp.* 2013;37(1):1-11.
 144. Moreno Alarcon C, Lopez Gonzalez PA, Lopez Cubillana P, Donate Iniguez G, Ruiz Morcillo JC, Olarte Barragan EH, et al. Morbilidad y factores de riesgo de la biopsia transrectal prostática. *Actas Urol Esp.* 2010;34(6):531-6.
 145. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA.* 1995;273(2):129-35.
 146. Steinsvik EA, Fossa SD, Axcrona K, Fransson P, Widmark A, Dahl AA. Do perceptions of adverse events differ between patients and physicians? Findings from a randomized, controlled trial of radical treatment for prostate cancer. *J Urol.* 2010;184(2):525-31.
 147. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 2013;64(6):876-92.
 148. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol.* 2004;171(4):1478-80; discussion 80-1.
 149. Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int.* 2004;94(7):1014-20.

150. Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, Hoy A, Rutherford EE, Smart JM. Should warfarin or aspirin be stopped prior to prostate biopsy? An analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. *Clinical radiology*. 2012;67(12):e64-70.
151. Utrera NM, Alvarez MB, Polo JM, Sanchez AT, Martinez JP, Gonzalez RD. Infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy. Analysis of our experience. *Arch Esp Urol*. 2011;64(7):605-10.
152. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int*. 2010;84(4):395-9.
153. Batura D, Gopal Rao G. The national burden of infections after prostate biopsy in England and Wales: a wake-up call for better prevention--authors' response. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(10):2419-20.
154. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63(3):521-7.
155. Zaytoun OM, Vargo EH, Rajan R, Berglund R, Gordon S, Jones JS. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of postprostate biopsy infection: implications for prophylaxis and treatment. *Urology*. 2011;77(5):1035-41.
156. Wolf JS, Jr., Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol*. 2008;179(4):1379-90.

157. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N, Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. The Cochrane database of systematic reviews[Revista on-line]. 2011(5):CD006576. Consultado el 8 diciembre de 2013. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/WileyPDF/EN/CD006576.pdf>
158. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012;61(6):1110-4.
159. American Urological Association. Best Practice Policy Statement on Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. 2008; Consultado el 5 diciembre 2013. Disponible en: <http://www.auanet.org/content/media/antimicroprop08.pdf>.
160. Taneja SS, Bjurlin MA, Carter HB. AUA/Optimal techniques of prostate biopsy and Specimen handing. 2013; Consultado el 5 diciembre 2013. Disponible en: <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinicalguidance/Prostate-Biopsy-WhitePaper.pdf>.
161. Dodds PR, Boucher JD, Shield DE, Bernie JE, Batter SJ, Serels SR, et al. Are complications of transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate gland increasing? *Connecticut medicine*. 2011;75(8):453-7.
162. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Is repeat prostate biopsy associated with a greater risk of hospitalization? Data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2013;189(3):867-70.
163. Montoliu Garcia A, Juan Escudero J, Ramos de Campos M, Fabuel Deltoro M, Serrano de la Cruz Torrijos F, Alvarez Barrera A, et al. Estudio prospectivo randomizado sobre el uso de anestesia local con lidocaina en la biopsia prostática. *Arch Esp Urol*. 2009;62(5):339-47.

164. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol.* 2004;22(4):281-4.
165. Akan H, Yildiz O, Dalva I, Yucesoy C. Comparison of two periprostatic nerve blockade techniques for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: bilateral basal injection and single apical injection. *Urology.* 2009;73(1):23-6.
166. Rabets JC, Jones JS, Patel AR, Zippe CD. Bupivacaine provides rapid, effective periprostatic anaesthesia for transrectal prostate biopsy. *BJU Int.* 2004;93(9):1216-7.
167. Von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol.* 2002;41(5):508-14; discussion 14.
168. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, Busby JE, Carroll PR, Carter HB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2010;8(2):240-62.
169. Ramirez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzman S, Bosquet Sanz M, Pontones Moreno JL, Jimenez Cruz JF. Rentabilidad diagnostica de los cilindros de los cuernos laterales en las biopsias prostáticas ampliadas a 10 muestras.. *Actas Urol Esp.* 2007;31(1):11-6.
170. Otero W, Sierra F. Medidas de impacto o magnitud del beneficio de una intervención. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2003;18(1):46-8.

171. Strauss SE. Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBA. 2a ed. Madrid: Elsevier; 2005.

ANEXO

9. ANEXO

ANEXO I DECLARACIÓN CONSORT

Sección del ensayo	Puntos a identificar
Título	Identificar el estudio como aleatorizado
Resumen	Presentar un formato estructurado
Introducción	Indicar las hipótesis iniciales, los objetivos del estudio y los análisis de subgrupos planificados
Métodos	
Protocolo	Establecer claramente los protocolos de inclusión y exclusión Establecer las intervenciones y comparaciones del estudio Definir las variables primarias y secundarias Especificar el cálculo del tamaño muestral, los análisis estadísticos utilizados y si hubo análisis por intención de tratar
Asignación	Definir la unidad de aleatorización (individual, por grupos, geográfica) Especificar el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización
Enmascaramiento	Describir los métodos utilizados para lograr el ciego, control de la pauta de aleatorización, personas que aplicaron la intervención, evaluadores de resultados y analistas de datos
Resultados	
Flujo y seguimiento de los participantes	Proporcionar un diagrama de flujo que resuma el flujo de participantes, el número y momento de la asignación aleatoria, las intervenciones y las medidas en cada grupo
Análisis	Indicar el efecto calculado de la intervención sobre las variables primarias y secundarias, con un estimador y medida de la precisión (intervalo de confianza) Indicar los resultados en números absolutos cuando sea posible Presentar los datos resumidos y resultados de pruebas estadísticas descriptivas o inferenciales detalladas, de manera que permitan la realización de análisis alternativos Describir las desviaciones del protocolo y sus razones
Comentario	Indicar la interpretación específica de los resultados del estudio, incluida una discusión sobre la validez interna y externa de los datos Describir una interpretación general de los resultados a la luz de la totalidad de los datos disponibles

ANEXO II CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOPSIA PROSTÁTICA

Intervención de biopsia prostática

1. Identificación y descripción del procedimiento

Consiste en la obtención de pequeños fragmentos de la próstata con una aguja especial para su posterior análisis en el Servicio de Anatomía Patológica, y poder diferenciar entre enfermedades benignas de aquellas que no lo son.

La exploración se realiza con anestesia local pinchando a través del recto o bien en el periné (zona situada entre los testículos y ano). Se introduce una sonda de ultrasonidos por vía rectal para visualizar la próstata. Con una aguja fina de biopsia se punciona la próstata y en ocasiones tejidos de alrededor de la próstata (vesículas seminales).

2. Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

Determinar si existe o no un cáncer de próstata.

3. Alternativas razonables a dicho procedimiento

Los marcadores prostáticos y las exploraciones radiológicas y ecográficas son complementarias.

4. Consecuencias previsibles de su realización

Tras el análisis los especialistas podrán determinar si tiene o no un cáncer de próstata.

5. Consecuencias previsibles de su no realización

En su situación actual, el facultativo considera la presente indicación como la mejor opción entre las posibles. No obstante y dado que ha recibido cumplida información, usted es en último término libre de aceptarla o no.

En caso de no-aceptar la presente indicación debe saber que existe una elevada probabilidad de persistencia y/o progresión de la sintomatología por la que consultó o de sus enfermedades de base. Las posibles complicaciones que en un futuro puedan acaecer y su alcance, son en buena parte imprevisibles, incluyendo el riesgo vital.

6. Riesgos frecuentes

De dicha intervención es posible pero no frecuente esperar los siguientes efectos secundarios o complicaciones:

• **Complicaciones generales:** reacciones alérgicas al anestésico local, que pueden llegar a producir shock anafiláctico, de graves consecuencias (incluida la muerte). Sepsis (infección generalizada).

• **Complicaciones locales:** hematoma en la zona de intervención. Hematuria (sangre en la orina). Infección o dificultad miccional. Uretrorragia (aparición de sangre por el orificio uretral). Rectorragias (aparición de sangre por el ano).

7. Riesgos en función de la situación clínica del paciente

Es necesario que nos informe de las posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardio-pulmonares, renales, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia que pudiera complicar la intervención o agravar el postoperatorio.

Por su situación actual (diabetes, obesidad, inmunodepresión, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o gravedad de riesgos o complicaciones, por lo que el riesgo quirúrgico general es mayor.

Intervención de biopsia prostática

9. Declaración de consentimiento

Don/doña de años de edad, con domicilio en , DNI y nº de SIP

Don/doña de años de edad, con domicilio en en calidad de (representante legal, familiar o allegado de la paciente) , con DNI

Declaro:

Que el Doctor/a me ha explicado que es conveniente/necesario, en mi situación la realización de y que he comprendido adecuadamente la información que me ha dado.

En a de de 2

Fdo.: Don / doña DNI

Fdo.: Dr/a DNI

Colegiado nº:

10. Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha de de 2 y no deseo proseguir el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En a de de 2

Fdo. el médico

Fdo. el/la paciente

Colegiado nº:



ESPECIALIDAD DE
UROLOGÍA

ANEXO III HOJA INFORMATIVA PREPARACIÓN PREBIOPSIA

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE SAN JUAN DE ALICANTE**

SERVICIO DE UROLOGÍA

PREPARACIÓN PARA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

Va usted a ser sometido a una ecografía especial de la próstata, para ello se le introducirá un pequeño aparato a través del ano, y es probable que se le tomen algunas biopsias de la próstata, que usted notará como unos leves pinchazos. La prueba no es muy dolorosa, y se le pondrá anestesia local.

Debe usted acudir a la consulta de la siguiente manera:

- 1- No es preciso que acuda en ayunas, puede realizar un desayuno ligero.
- 2- Se deberá poner un enema casen la noche previa a la ecografía y otro la misma mañana.
- 3- Si es usted muy nervioso es aconsejable que su médico le recete 5 mgr de diacepam, que tomará 2 horas antes de acudir a la consulta
- 4- Debe tomar 500 mgr de Ciprofloxacino (si es usted alérgico a algún medicamento indíquesele a su médico), cada 12 horas, comenzando el día previo a la prueba, por la mañana, el día de la prueba y hasta dos días después.
- 5- Es probable que orine sangre durante varios días después de la prueba, si persiste más de 5 días o va en aumento, consulte con su médico.

SI TIENE ALGUNA DUDA,, POR FAVOR PREGUNTE A SU MÉDICO.

ESTÁ USTED CITADO EL DÍA:, HORA:.....

ANEXO IV INFORMACIÓN ESPECIFICA DEL ESTUDIO (INFORMATIVA)

INFORMACIÓN AL PACIENTE

El objetivo del estudio es determinar el método ideal de biopsia transrectal de próstata en la práctica clínica. Su participación consiste en la realización de una biopsia prostática, tal y como se le había indicado previamente por su urólogo como método ideal para descartar un cáncer de próstata, siendo asignado a uno de los 2 posibles esquemas de biopsia (8 muestras o 12 muestras). Los dos esquemas de biopsia únicamente se diferencian en el N° de muestras que se obtienen de la próstata, siendo los esquemas utilizados habitualmente en nuestro servicio y en la mayoría de los centros sanitarios del país.

El estudio no aporta ningún riesgo adicional para su salud, pues la biopsia es la prueba necesaria para diagnosticar la existencia de un carcinoma prostático y ha sido indicada de forma previa a la realización del estudio por su urólogo.

La participación en este estudio es totalmente altruista, siendo el objetivo mejorar la eficiencia de la biopsia para conseguir la mayor tasa de diagnóstico con la menor tasa de complicaciones (hematuria, hemospermia, rectoragia, infecciones urinarias).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

En caso de duda puede preguntar al investigador principal del estudio (Juan José Pacheco Bru) y en caso de no desear participar en el estudio, puede retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que esto repercuta en la atención hacia su persona.

Hospital San Juan Febrero de 2008

ANEXO V CONSENTIMIENTO INFORMADO ESPECIFICO DEL ESTUDIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO AL PACIENTE

Fecha:

Título del estudio: "ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y EFICIENCIA DE DOS ESQUEMAS DE PRIMERA BIOPSIA PROSTÁTICA, 8 Y 12 CILINDROS, EN LA DETECCIÓN DE CANCER DE PROSTATA NO PALPABLE (T1c)".

Yo

.....
(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Así, presto mi conformidad para que.....(nombre del participante), participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre y apellidos:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre y apellidos:

Fecha:

ANEXO VI TABLAS DE NÚMEROS ALEATORIOS

TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	8	9	0	1	9	9	6	7	1	6	4	1	5	4	6	9	2	7	4	7
2	5	8	3	7	4	8	5	9	2	6	4	2	4	0	7	0	0	8	8	2
3	4	4	2	1	1	6	1	8	8	6	6	6	2	6	9	2	6	4	9	0
4	8	0	4	9	5	5	3	6	5	2	3	3	1	3	2	0	6	1	8	4
5	4	3	2	1	5	5	1	6	8	9	2	6	5	0	2	5	2	7	3	3
6	8	4	4	9	8	5	0	8	2	7	9	7	1	1	8	3	1	0	0	6
7	2	9	2	7	4	9	0	5	0	5	0	7	4	2	8	6	1	3	1	6
8	0	5	5	0	5	4	1	3	8	9	3	9	8	5	7	8	2	7	5	8
9	2	2	8	8	9	8	3	4	0	1	9	2	3	7	5	9	1	6	2	8
10	1	7	0	7	9	6	2	3	7	1	3	9	0	8	9	7	5	6	8	8
11	9	7	0	5	9	7	3	0	8	0	1	3	2	9	0	6	7	2	8	7
12	2	7	2	8	3	6	0	1	8	2	1	8	4	3	5	0	5	4	4	1
13	0	7	1	8	1	3	7	1	1	1	6	1	7	0	3	2	6	2	2	9
14	1	4	3	2	0	8	5	4	7	5	7	3	6	8	0	8	9	0	7	1
15	2	2	2	1	1	0	4	6	5	2	0	4	9	3	7	7	6	5	0	2
16	2	3	6	0	2	6	7	2	5	6	7	8	5	7	2	3	1	2	7	7
17	2	5	6	0	0	5	7	3	3	0	7	1	3	5	3	9	6	8	3	7
18	4	4	4	5	0	1	2	8	2	5	4	2	7	7	1	2	0	7	2	3
19	4	4	8	1	0	5	3	4	5	7	3	4	7	4	2	1	0	8	2	4
20	7	9	8	3	7	1	3	0	3	0	4	3	9	6	9	9	9	0	1	8
21	7	9	2	9	3	2	6	7	5	5	6	9	3	6	9	2	6	6	2	0
22	8	7	3	8	0	8	1	6	6	6	1	8	5	8	5	6	6	5	5	4
23	8	2	5	1	0	0	0	8	0	5	1	5	6	5	7	9	4	3	6	3
24	6	3	8	8	6	4	1	6	3	8	3	8	1	6	1	7	6	6	3	9
25	7	1	0	0	5	4	0	7	3	7	0	0	9	1	9	0	2	5	0	5
26	2	2	9	9	1	4	7	7	4	0	3	6	0	6	9	7	0	3	0	3
27	4	6	2	6	5	5	8	6	8	8	2	7	1	3	2	6	7	2	3	6
28	6	9	1	3	5	9	6	2	6	3	1	7	4	3	6	8	2	7	1	8
29	9	8	5	4	0	9	0	4	5	8	9	7	4	2	2	6	0	4	8	6
30	5	1	6	1	9	8	6	5	7	6	9	6	0	4	3	1	7	8	9	4
31	8	5	2	1	0	1	8	7	3	5	7	4	8	9	5	4	9	2	0	7
32	8	7	8	8	9	1	4	4	2	6	6	9	9	7	8	7	9	8	7	5
33	8	2	5	0	3	3	1	9	5	7	4	2	2	9	1	7	4	2	2	8
34	2	1	7	4	9	8	0	5	8	8	2	2	1	4	7	2	8	2	6	7
35	0	9	8	5	2	4	0	7	4	0	7	2	4	9	1	4	1	9	5	7
36	5	0	1	9	3	1	7	4	3	8	3	6	3	2	3	0	6	5	0	8
37	5	2	8	0	7	6	2	1	3	9	2	7	6	0	5	2	8	1	8	9
38	8	4	3	1	5	4	2	1	1	4	7	8	8	6	1	2	4	6	7	0
39	3	2	1	2	2	1	8	5	2	5	3	9	4	8	5	8	6	3	4	9
40	3	7	8	6	7	2	6	2	3	9	2	1	2	7	4	5	9	5	1	6
41	5	9	9	2	7	4	0	4	2	4	6	0	4	3	0	5	1	7	1	5
42	1	3	1	0	9	4	4	1	8	1	5	3	1	7	6	6	1	1	8	0
43	6	8	8	7	9	2	1	5	1	1	1	7	3	6	4	0	7	2	5	2
44	7	6	6	9	6	8	5	0	7	0	1	6	4	8	8	2	6	0	7	5
45	2	8	8	6	8	0	5	6	3	4	3	6	0	3	1	7	7	5	2	9
46	9	8	9	7	5	4	5	3	7	5	9	1	1	2	3	3	6	7	3	5
47	0	8	7	5	6	9	2	6	2	0	7	1	1	7	4	1	8	5	9	6
48	2	0	4	3	3	7	2	4	3	6	7	2	5	8	4	4	4	6	7	8
49	7	0	3	5	2	8	0	7	8	6	0	0	0	3	9	4	3	4	6	8
50	2	8	8	1	3	6	6	4	0	7	1	0	8	9	1	2	0	4	2	4