



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Facultad de Medicina

Hospital Juárez de México

“Biopsia transrectal de próstata en pacientes con antígeno prostático específico en zona gris con razón igual o menor del 15%, experiencia en el Hospital Juárez de México.”

TESIS PROFESIONAL

Para obtener el título de

Cirujano Urólogo

Presenta

Dr. Sergio García Cruz

Director de tesis:

Acad. Dr. Carlos Viveros Contreras

Asesor de tesis:

Acad. Dr. Carlos Viveros Contreras



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

ACAD. DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA
PROF. TITULAR. DEL CURSO DE UROLOGÍA
DIRECTOR DE TESIS

ACAD. DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

ASESOR DE TESIS

Dedicatoria y agradecimientos.

A mis padres por todo su amor y apoyo incondicional.

A mi esposa y mi hija por siempre estar a mi lado apoyándome y brindándome todo su amor y cariño.

A mi hermano y a mis tíos William, Connie y Clara, gracias por su consejos y apoyo.

Por supuesto a mis maestros, quienes han hecho posible esto, quienes con su confianza me permitieron aprender y adquirir destreza para mi desarrollo como urólogo.

Gracias a Dios por permitirme cumplir una meta más.

Índice

Antecedentes	6
Marco Teórico	6
Planteamiento del problema	20
Justificación	20
Hipótesis	20
Objetivos	20
Objetivo general	20
Objetivos específicos	21
Diseño del estudio	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	21
Material y métodos	21
Variable	22
Tamaño de la muestra	22
Método estadístico	22
Cronograma	22
Resultados	23
Discusión	27
Conclusión	29
Bibliografía	30

Antecedentes:

De acuerdo a cifras del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), el cáncer de próstata (CaP) en México constituye la octava causa de mortalidad en hombres mayores de 65 años, con 4,435 defunciones reportadas en 2007 por esta causa. En 2008, fue reportada como la doceava causa de mortalidad en hombres de todas las edades, constituyendo el 1.7% de las muertes en población masculina. Del total de defunciones por cáncer de próstata en el país, el primer lugar lo ocupa México D.F. con 478 defunciones (15.7/100,000 habitantes), seguida de Jalisco con 473 (21/100,000 habitantes) y el Estado de México con 411 (12.2/100,000 habitantes)^{1,2}.

Un adecuado método de tamizaje debe poseer varias características entre las que figuran que sea mínimamente invasivo, realización sencilla, disponibilidad, aceptable entre la población general, baja tasa de resultados falsos negativos y repercusión importante sobre la mortalidad. Desde 1991, en que surgió el antígeno prostático específico (APE), este se ha convertido en el único marcador actualmente disponible para la detección del CaP³.

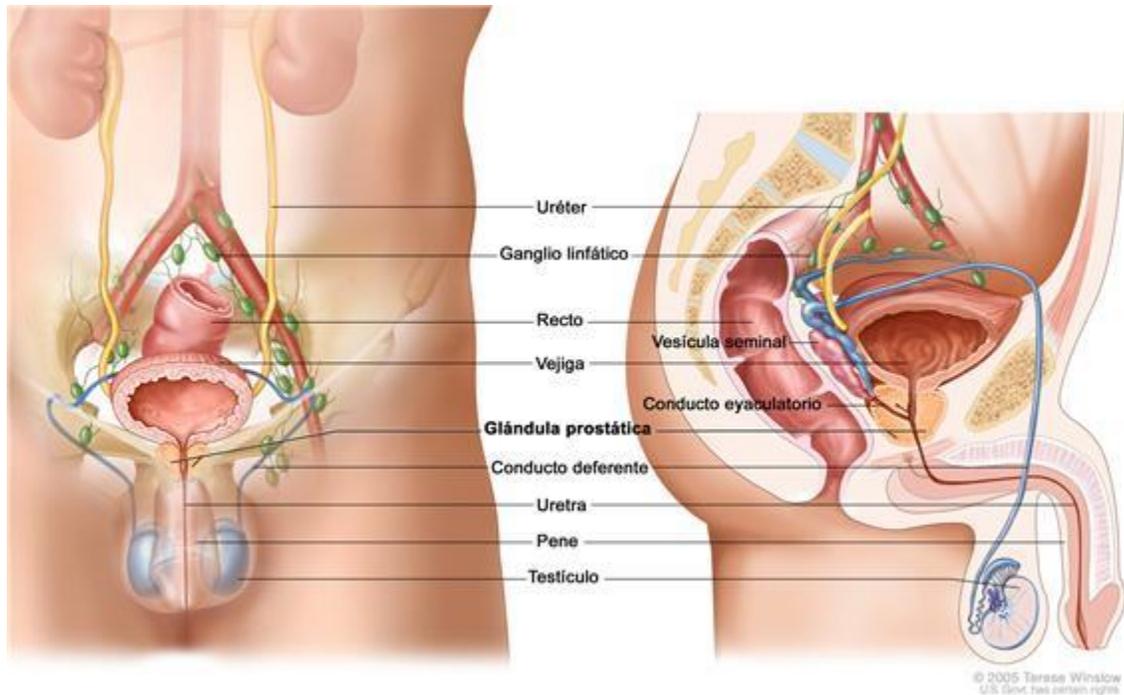
El valor de corte del APE en México es de 4 ng/mL, en la mayoría de los lugares. Sin embargo, en otros países este punto de corte se ha disminuido a 2.5 ng/mL, debido a reportes en donde la incidencia de cáncer es del 24% al 26.3% en pacientes con APE entre 2.6 y 4.0 ng/mL^{4,5}.

Aquellos pacientes con una cifra elevada de APE o un tacto rectal que muestre alteraciones en la superficie y consistencia de la próstata, se consideran indicaciones para la realización de una biopsia transrectal de próstata (BTRP)².

Aunque el APE es el mejor marcador para cáncer de próstata hasta la fecha, a falta de sensibilidad del mismo ha permitido mejorar los esquemas de biopsia de próstata para incrementar la detección de cáncer. Se sabe que la región periférica es la zona anatómica en la que con más frecuencia se localiza el cáncer, aproximadamente 75% a 85% de todo el cáncer detectado. Desde 1989 se ha buscado el esquema de biopsia ideal que incremente la detección de cáncer y reduzca los resultados falsos negativos. La primera técnica sistematizada de la próstata guiada por ultrasonido transrectal (USTR), la realizó la Dra. Hodge y demostró que con este tipo de técnica incrementaba el diagnóstico de cáncer en 9% comparado con biopsias de lesiones sospechosas en el ultrasonido transrectal⁶.

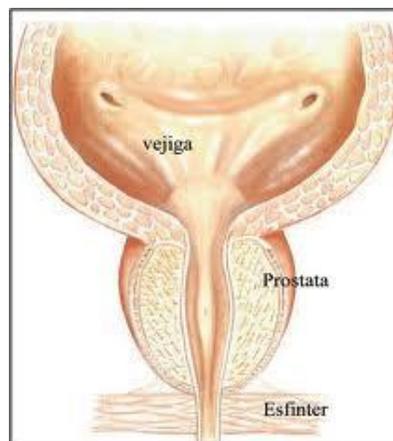
Marco Teórico.

Anatómicamente la próstata es un órgano glandular y fibromuscular situado por debajo de la vejiga. Pesa normalmente 20 gr. y está sostenida por delante por los ligamentos pubo-prostáticos y por debajo por el diafragma urogenital. Está atravesada por detrás por los conductos eyaculadores que se abren en el verumontanum inmediatamente proximal al esfínter urinario externo. Queda por detrás de la sínfisis pubiana y por su cara pósterosuperior se encuentran los conductos deferentes y vesículas seminales.



Tiene la forma y tamaño de una castaña y comprende además de tejido glandular, la porción inicial de la uretra, el esfínter liso y estriado de la uretra, el utrículo prostático y los conductos eyaculadores. El esfínter liso de la uretra es un músculo anular que rodea la parte superior de la uretra prostática inmediatamente por debajo del cuello vesical. Por su tonicidad presenta resistencia constante a la salida de la orina y al reflujó del líquido espermático a la vejiga.

El esfínter estriado rodea la porción membranosa de la uretra y se prolonga sobre la cara anterior de la próstata. Es el músculo de la oclusión vesical voluntaria y asegura la expresión de las glándulas prostáticas en el momento de la eyaculación.



La aparición de la Ecografía transrectal llevó a autores como Mc.Neal a describir la anatomía de la próstata según una distribución zonal: Distinguen una zona Glandular y una zona no Glandular.

Zona Glandular:

-Zona de transición: A ambos lados de los 2/3 distales de la uretra prostática, área de desarrollo de la hiperplasia prostática. En ella se origina el 20% de los carcinomas prostáticos.

-Zona Central: Que rodea los conductos eyaculadores, forma un tronco de cono con la base prostática estrechándose cerca del Verumontanum. No sufre hiperplasia benigna y en ella se originan el 10% de los carcinomas.

-Zona periférica: En situación posterolateral a la próstata, delgada en su porción cefálica engrosándose hacia el ápex. No hay desarrollo de hiperplasia y en ella se origina el 70% de los carcinomas prostáticos

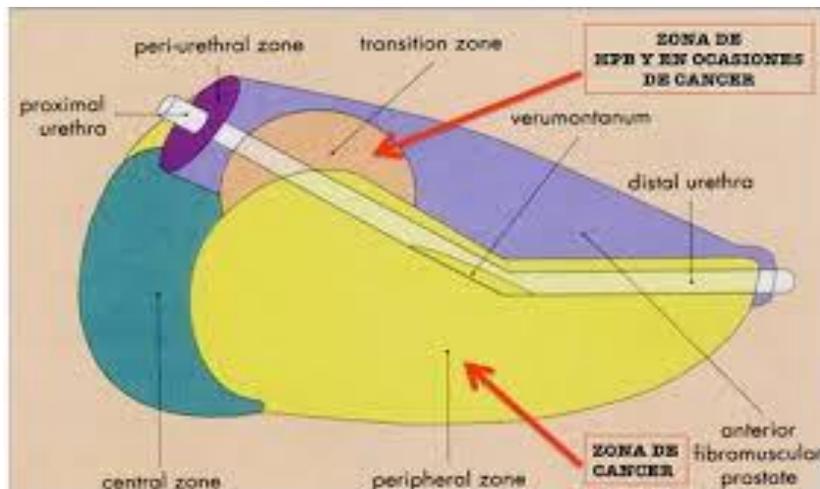
-Glándulas periuretrales: Adyacentes a la uretra, rodeadas por el esfínter proximal, pueden sufrir hiperplasia benigna y en ella no se desarrollan carcinomas.

Regiones no glandulares:

-Estroma fibromuscular: ocupa la superficie anterior de la próstata, compuesta por músculo liso y no registra cambios patológicos

-Esfínter proximal: Músculo liso que rodea la uretra desde el cuello vesical hasta el Verumontanum.

-Esfínter distal: Musculo estriado situado anterolateralmente al segmento uretral prostático distal.



La glándula prostática produce una secreción que constituye el 25% del volumen del semen, vehiculando y protegiendo los espermatozoides. La secreción está formada por enzimas como el antígeno prostático específico (frecuentemente abreviado como PSA por sus siglas en inglés) y por zinc, prostaglandinas y citratos, principalmente. Durante la eyaculación la próstata se contrae y, a través de los llamados conductos colectores, vierte su secreción en la uretra prostática, donde se mezclará con las secreciones de las vesículas seminales y de los conductos deferentes para formar el semen¹³.

El antígeno prostático específico (frecuentemente abreviado por sus siglas en inglés, PSA) es una sustancia proteica sintetizada por células de la próstata y su función es la disolución del coágulo seminal. Es una glicoproteína cuya síntesis es exclusiva de la próstata¹⁴.

El antígeno prostático específico (PSA), también llamado calicreína III, seminina, semenogelasa, γ -seminoproteína y antígeno P30, es una glicoproteína de 34 kD producida casi exclusivamente por la glándula prostática. El PSA es producido con el fin de licuar el semen eyaculado y permitir un medio para que los espermatozoides se movilizan libremente¹⁴. También se cree que es útil para disolver la capa mucosa cervical, permitiendo la entrada a los espermatozoides¹⁵. Bioquímicamente, el PSA es una enzima serín proteasa (número EC 3.4.21.77), el gen del cual está localizado en el cromosoma 19 (19q13)¹⁶.

Aunque el PSA es más abundante en el semen, una pequeña proporción se encuentra también en la sangre, a niveles normalmente inferiores a 4,0 ng / mililitro¹⁷. La concentración sérica de PSA es la prueba más sensible para detectar precozmente el cáncer de próstata, ya que se eleva en el 65% de los casos aproximadamente. El intervalo normal en el primer examen comercial del PSA (el Tandem-R PSA creado por Hybritech) en 1986 se basaba en un estudio que demostró que el 99% de los 472 hombres aparentemente sanos tenían un PSA total por debajo de 4 ng/mL^{18,19}.

Cuando se desarrolla un cáncer de próstata, los niveles de PSA aumentan por encima de 4. Si los niveles se encuentran entre 4 y 10, la probabilidad de tener un cáncer de próstata es del 25%. Si los niveles de PSA son mayores de 10, la posibilidad de padecer un cáncer de próstata es del 67% y aumenta conforme los niveles de PSA se incrementan. El PSA es un marcador tumoral imperfecto por su escasa sensibilidad (35% de falsos negativos) y su falta de especificidad ya que los niveles del PSA pueden verse afectados por muchos factores. La elevación del PSA en plasma es proporcional a la masa tumoral presente y, de esta forma, el PSA en sangre es una gran prueba para detectar la presencia de

un cáncer de próstata. Cuanto más avanzado sea el proceso tumoral será más frecuente encontrar valores por encima de la normalidad y éstos suelen ser más elevados. No obstante, un cierto porcentaje de pacientes con cáncer de próstata tiene unos niveles de PSA normales, en cuyo caso los resultados serían un falso negativo²⁰.

El PSA está presente en la sangre en dos formas principales. La mayoría circula en la sangre rodeada y unida a proteínas plasmáticas y una pequeña cantidad circula libre de uniones proteicas, llamada «PSA libre». La prueba del porcentaje de PSA libre, indica qué cantidad del PSA total circula libre comparado con el que está unido a proteínas. El riesgo de cáncer aumenta si la relación entre PSA libre y PSA total es menor al 25%. Cuanto menor sea la proporción, mayor es la probabilidad de tener cáncer prostático. Si el resultado del PSA total, por ejemplo, está entre 4-10 ng/mL (un valor anormal, con un riesgo calculado del 25% de tener un cáncer de próstata) y al mismo tiempo cursa con un bajo porcentaje del PSA libre (menor del 10%) significa que la probabilidad de tener un cáncer de próstata aumenta a un 50% y que por ello es necesario realizar una biopsia diagnóstica. Un reciente estudio encontró que si los hombres con resultados de PSA en el límite superior (4-10 ng/mL) se realizaran una biopsia de próstata, se justificaba sólo cuando el porcentaje de PSA libre era menor del 25%, encontrándose que alrededor del 20% de las biopsias de próstata serían innecesarias y podrían haberse evitado. De modo que el medir la relación del PSA libre del total parece ser de particular interés en eliminar biopsias innecesarias en hombres con niveles de PSA entre 4 y 10.23 Aunque esta prueba se usa ampliamente, existe cierto desacuerdo en que el 25% es el mejor valor a usar²¹.

Hoy en día, el cáncer de próstata (CaP) se considera uno de los problemas médicos más importantes a los que se enfrenta la población masculina. En Europa, el CaP es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por 1.000 varones, superando en número a los cánceres de pulmón y colorrectal⁷. Además, el CaP constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones⁸. Además, desde 1985, se ha producido un ligero aumento del número de muertes por CaP en la mayoría de las naciones, incluso en países o regiones en los que el CaP no es frecuente⁹.

El grupo de edad más afectado es el de mayores de 65 años. Setenta por ciento de los pacientes fallece en su casa. Una de las complicaciones frecuentes son las metástasis óseas. Veinticinco por ciento de los casos son asintomáticos. A partir de la década de 1980 con la introducción del Antígeno Prostático Específico se ha logrado diagnosticarlo en etapas más tempranas.

Gracias al diagnóstico temprano se puede ofrecer tratamiento potencialmente curativo¹⁰.

Los niveles altos de antígeno prostático no son indicativos de cáncer prostático ya que puede existir neoplasia con antígeno normal. El examen digital rectal sigue siendo indispensable, el sitio de mayor frecuencia de cáncer se encuentra en la zona periférica (irregularidad, asimetría y cambio en la consistencia de la próstata). Las indicaciones para llevar a cabo la biopsia transrectal de próstata guiada con ultrasonido son: Alteraciones en el tacto o en el antígeno prostático. El diagnóstico se confirma con el resultado histopatológico de la biopsia. Se recomienda que como mínimo se tomen de 10 a 12 muestras, bajo anestesia local o sedación intravenosa¹⁰.

En 1975, se describió el sistema Jewet (estadio A a estadio D), que se modificó desde entonces¹¹. Este sistema de estadificación ya no es de uso común, pero estudios y publicaciones más antiguas pueden mencionarlo.

En 1997, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer adoptaron un sistema revisado de tumor, ganglios y metástasis (TNM) que emplea las mismas categorías amplias de estadificación T que el sistema Jewett, pero incluyeron subcategorías en el estadio T; por ejemplo, un estadio para describir a pacientes diagnosticados con la prueba de detección del APE. Este sistema TNM revisado estratifica de manera más precisa a los pacientes recién diagnosticados. En 2010, el AJCC actualizó la clasificación TNM para el cáncer de próstata¹².

TNM del estadio I

Estadio	TNM	Descripción
I	T1a, N0, M0, G1	T1a = hallazgo histológico accidental del tumor en $\leq 5\%$ del tejido resecado.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4).

T = tumor primario; N = ganglios linfáticos regionales; M = metástasis a distancia; G = grado histopatológico.

AJCC: Prostate. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68.

TNM del estadio II

Estadio	TNM	Descripción
IIA	T1a, N0, M0, G2-4	T1a = hallazgo histológico accidental del tumor en ≤5% del tejido resecado.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5-6).
		G3-4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7-10).
IIA	T1b, N0, M0, cualquier G	T1b = hallazgo histológico accidental del tumor en >5% del tejido resecado.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2-4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5-6).
		G3-4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7-10).
IIA	T1c, N0, M0, cualquier G	T1c = tumor identificado mediante biopsia con aguja (por ejemplo, por APE elevado).
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de

Estadio	TNM	Descripción
		Gleason 2–4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6).
		G3–4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10).
IIB	T1, N0, M0, cualquier G	T1 = tumor clínicamente no aparente, impalpable o invisible mediante imaginología.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6).
		G3–4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10).
IIB	T2, N0, M0, cualquier G	T2 = tumor confinado en la próstata.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6).
		G3–4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10).

T = tumor primario; N = ganglios linfáticos regionales; M = metástasis a distancia; G = grado histopatológico.

AJCC: Prostate. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68.

TNM del estadio III

Estadio	TNM	Descripción
III	T3, N0, M0, cualquier G	T3 = el tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6).
		G3–4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10).

T = tumor primario; N = ganglios linfáticos regionales; M = metástasis a distancia; G = grado histopatológico.

AJCC: Prostate. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68.

TNM para el estadio IV

Estadio	TNM	Descripción
IV:	T4, N0, M0, cualquier G	T4 = el tumor está fijo o invade las estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores o la pared de la pelvis.
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		M0 = no hay metástasis a distancia.

Estadio	TNM	Descripción
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6).
		G3–4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10).
	Cualquier T, N1, M0, cualquier G	TX = no se puede evaluar el tumor primario.
		T0 = no hay prueba de tumor primario.
		T1 = tumor clínicamente no aparente, impalpable o invisible mediante imaginología.
		T1a = hallazgo histológico accidental del tumor en $\leq 5\%$ del tejido resecado.
		T1b = hallazgo histológico accidental del tumor en $> 5\%$ del tejido resecado.
		T1c = tumor identificado mediante biopsia con aguja (por ejemplo, por APE elevado).
		T2 = tumor confinado en la próstata.
		T2a = tumor que compromete $\leq 50\%$ de un lóbulo.
		T2b = tumor que compromete $> 50\%$ de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
		T2c = tumor que compromete ambos lóbulos.
		T3 = el tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
		T3a = diseminación extracapsular (unilateral o bilateral).
		T3b = tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
		T4 = tumor que está fijo o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como la vejiga, los esfínteres externos, el recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.
		N1 = metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).
		M0 = no hay metástasis a distancia.

Estadio	TNM	Descripción
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6).
		G3–4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10).
	Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G	TX = no se puede evaluar el tumor primario.
		T0 = no hay prueba de tumor primario.
		T1 = tumor clínicamente no detectable, impalpable e invisible mediante imaginología.
		T1a = hallazgo histológico accidental del tumor en $\leq 5\%$ del tejido resecado.
		T1b = hallazgo histológico accidental del tumor en $> 5\%$ del tejido resecado.
		T1c = tumor identificado mediante biopsia con aguja (por ejemplo, por APE elevado).
		T2 = tumor limitado a la próstata. ^c
		T2a = tumor que compromete $\leq 50\%$ de un lóbulo.
		T2b = tumor que compromete $> 50\%$ de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
		T2c = tumor que compromete ambos lóbulos.
		T3 = el tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
		T3a = diseminación extracapsular (unilateral o bilateral).
		T3b = tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
		T4 = tumor que está fijo o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como la vejiga, los esfínteres externos, el recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.
		NX = no se evaluaron los ganglios linfáticos regionales.
		pNX = no se tomaron muestras de los ganglios linfáticos regionales.

Estadio	TNM	Descripción
		N0 = no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
		pN0= no hay ganglios linfáticos regionales positivos.
		N1 = metástasis en/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).
		pN1 = metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).
		M1 = metástasis a distancia.
		M1a = ganglio(s) linfático(s) no regional(es).
		M1b = hueso(s).
		M1c= otro(s) sitio(s), con enfermedad ósea o sin esta.
		GX = no se puede evaluar el grado.
		G1 = bien diferenciado (anaplasia leve) (puntaje de Gleason 2–4).
		G2 = moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (puntaje de Gleason 5–6).
		G3–4 = pobremente diferenciado o indiferenciado (anaplasia marcada) (puntaje de Gleason 7–10).

T = tumor primario; N = ganglios linfáticos regionales; M = metástasis a distancia; G = grado histopatológico; p = patológico.

AJCC: Prostate. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68.

Sistema TNM para el cáncer de próstata.

Tumor. Mediante el sistema TNM, se utiliza la “T” más un número (0 al 4) para describir el tamaño y la ubicación del tumor. Algunos grupos T se dividen en subgrupos más pequeños usando letras minúsculas “a”, “b” o “c” que permiten describir el tumor aun con más detalle.

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0: No hay evidencia de un tumor en la próstata.

T1: El tumor no se puede palpar durante un DRE y no se ve durante las pruebas por imágenes (cualquier prueba que produce imágenes del interior del cuerpo, como una tomografía computarizada). Se puede encontrar al hacer una cirugía por otra razón, generalmente para la hiperplasia prostática benigna

(BPH), o por un crecimiento anormal de las células no cancerosas de la próstata.

T1a: El tumor se encuentra en el 5 % o menos del tejido prostático extirpado durante la cirugía.

T1b: El tumor se encuentra en más del 5 % del tejido prostático extirpado durante la cirugía.

T1c: El tumor se encuentra durante una biopsia con aguja, en general porque el paciente tiene un nivel elevado de PSA.

T2: El tumor se encuentra en la próstata únicamente, no en otras partes del cuerpo. Es lo suficientemente grande como para palparlo durante un DRE.

T2a: El tumor se diseminó a la mitad de un lóbulo (parte o costado) de la próstata.

T2b: El tumor se diseminó a más de la mitad de un lóbulo prostático pero no compromete ambos lóbulos.

T2c: El tumor invadió ambos lóbulos prostáticos.

T3: El tumor creció a través de la cápsula prostática (compromete el tejido justo en la parte externa de la próstata) en uno de los lados.

T3a: El tumor creció a través de la cápsula prostática en uno o ambos lados de la próstata o se diseminó al cuello de la vejiga.

T3b: El tumor invadió la(s) vesícula(s) seminal(es), el/los conducto(s) que transporta(n) semen.

T4: El tumor está fijo o está creciendo hacia el interior de estructuras cercanas distintas a las vesículas seminales, como el esfínter externo (parte de la capa muscular que ayuda a controlar la micción), el recto, los músculos elevadores y/o la pared pelviana.

Ganglios. La “N” en la abreviatura del sistema de estadificación TNM representa los ganglios linfáticos, órganos minúsculos con forma de poroto que ayudan a combatir las infecciones. Los ganglios linfáticos que están cerca de la próstata en el área pélvica se llaman ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos ubicados en otras partes del cuerpo se denominan ganglios linfáticos distantes.

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0: El cáncer no se diseminó a los ganglios linfáticos regionales.

N1: El cáncer se diseminó a uno o varios de los ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia. La “M” en el sistema TNM indica si el cáncer de próstata se diseminó a otras partes del cuerpo, como los pulmones o los huesos.

MX: No se puede evaluar la metástasis a distancia.

M0: La enfermedad no se metastatizó.

M1: Hay metástasis a distancia.

M1a: El cáncer se diseminó a uno o varios de los ganglios linfáticos no regionales o distantes.

M1b: El cáncer se diseminó a los huesos.

M1c: El cáncer se diseminó a otra parte del cuerpo, con o sin diseminación al hueso²².

La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para graduar el adenocarcinoma de próstata²³. Sólo puede evaluarse en material de biopsia (biopsia con trocar o piezas quirúrgicas) y no deben utilizarse preparaciones citológicas. La puntuación de Gleason es la suma de los dos patrones más frecuentes (grado 1-5) de crecimiento tumoral observados y oscila entre 2 y 10, siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo. En la biopsia por punción, se recomienda incluir siempre el peor grado, aunque se encuentre en < 5 % del material de biopsia²⁴.

La biopsia de próstata es el único procedimiento para establecer el diagnóstico de cáncer de próstata. La introducción del APE, el progreso técnico y el uso extensivo de ecografía transrectal tiende mucho a mejorar la posibilidad de identificar el tumor en la etapa inicial²⁵. La técnica de sextantes introducida por Hodge en 1989, ha sido el método considerado como la prueba estándar de oro²⁶.

Originalmente esta técnica toma seis biopsias de próstata obtenidas de la base, parte media y ápex de toda la próstata en forma sagital. Esta técnica tiene un porcentaje de falsos negativos de 30%²⁷.

La biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido es considerada un método simple y preciso para la obtención de tejido prostático para su evaluación histológica. Generalmente es considerado seguro y es realizado comúnmente en pacientes de forma ambulatoria. Una revisión de la literatura biomédica demuestra que la mayoría de los estudios presentan complicaciones infecciosas y sangrado sólo en la primera biopsia. Varios análisis han demostrado un decremento significativo en complicaciones infecciosas cuando se utilizó profilaxis antibiótica. La biopsia transrectal de próstata es generalmente bien tolerada con un menor dolor y morbilidad, además es el procedimiento de elección para el diagnóstico de cáncer de próstata²⁸. Es considerada segura y es realizada frecuentemente en pacientes ambulatorios y usualmente en consultorio.

Planteamiento del problema:

Cuáles son los resultados de las biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido en pacientes con antígeno prostático en zona gris (4 a 10) con una razón igual o menor a 15% en los pacientes del servicio de urología del hospital Juárez de México.

Justificación.

Existen pocos trabajos en México que hablen sobre la experiencia y los resultados que se tienen de las biopsias transrectales de próstata que se realizan en las instituciones públicas de este país. Con este trabajo se pretende aportar más datos a la literatura nacional e internacional que ayuden posteriormente para valorar la utilidad de las biopsias transrectales de próstata en paciente con antígeno prostático específico en zona gris con razón menor a 15%, valorando cuantas de estas resultan positivas y negativas, evitando en el futuro riesgos innecesarios en pacientes que se pudieran someter a biopsia transrectal de próstata.

Hipótesis.

Todos los pacientes con antígeno prostático en zona gris con razón igual o menor del 15% están positivos a cáncer prostático.

Hipótesis nula.

No todos los pacientes con antígeno prostático en zona gris con razón igual o menor del 15% están positivos a cáncer prostático.

Objetivos

Objetivo General.

- Describir la experiencia en el uso de la biopsia transrectal de próstata

guiada por ultrasonido en los pacientes que tienen antígeno prostático en zona gris (4 a 10ng/ml) con una razón menor al 15% en los pacientes del Hospital Juárez de México en un periodo de tiempo de dos años.

Objetivos específicos.

- Identificar las características generales de los pacientes candidatos a biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido.
- Describir los resultados y características de la población sometida a biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido.
- Determinar el porcentaje de positividad y negatividad de la biopsia.
- Determinar que es una buena práctica el realizar BTRP a pacientes con APE en zona gris con razón igual o menor del 15%.

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con expediente en el Hospital Juárez de México.
- Hombres mayores de 40 años.
- Pacientes con antígeno prostático entre 4 a 10ng/ml.
- Pacientes con APE en zona gris con razón igual o menor de 15%.
- Pacientes que se les haya realizado biopsia transrectal de próstata.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con razón (total/libre) mayor a 15%.
- Hombres menores de 40 años.
- Pacientes con antígeno prostático por arriba de 10ng/ml.
- Pacientes con antígeno prostático por debajo de 4ng/ml.
- Pacientes con uso de anticoagulantes.

Material y métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal de todas las biopsias transrectales de próstata guiadas con ultrasonido, realizadas en el Servicio de Urología del Hospital Juárez de México, durante un periodo de dos años. Todas estas biopsias se realizaron a pacientes con expediente del Hospital Juárez de México tratados en el Servicio de Urología. Todas las biopsias se realizaron con un equipo de ultrasonido medsound, con un transductor intracavitario de 12 Hz. las biopsias se realizaron con una aguja de 22G, previa infiltración anestésica de los haces periprostáticos con xylocaína simple

al 2%. Se tomaron 12 fragmentos en total, bajo el esquema de sextantes para cada lóbulo. Las biopsias fueron revisadas por patólogos del Servicio de Patología del hospital. Para el presente estudio, únicamente se consideraron 80 casos correspondientes a pacientes de nuestra Unidad con información completa y que cumplían con los criterios de inclusión.

Variables.

Razón (numérica), Antígeno prostático específico (escala), Edad (escala), grado de Gleason (ordinal).

Tamaño de la muestra.

80 casos que cumplen con criterios para la inclusión.

Métodos estadísticos.

Estadística descriptiva, mediante software SPSS versión 20, pruebas T de student no pareada para comparar razón, APE, edad en los grupos con cáncer de próstata y prostatitis.

Cronograma.

2014	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
Elaboración protocolo										
Registro										
Captación de información										
Análisis de resultados										
Entrega del informe final										

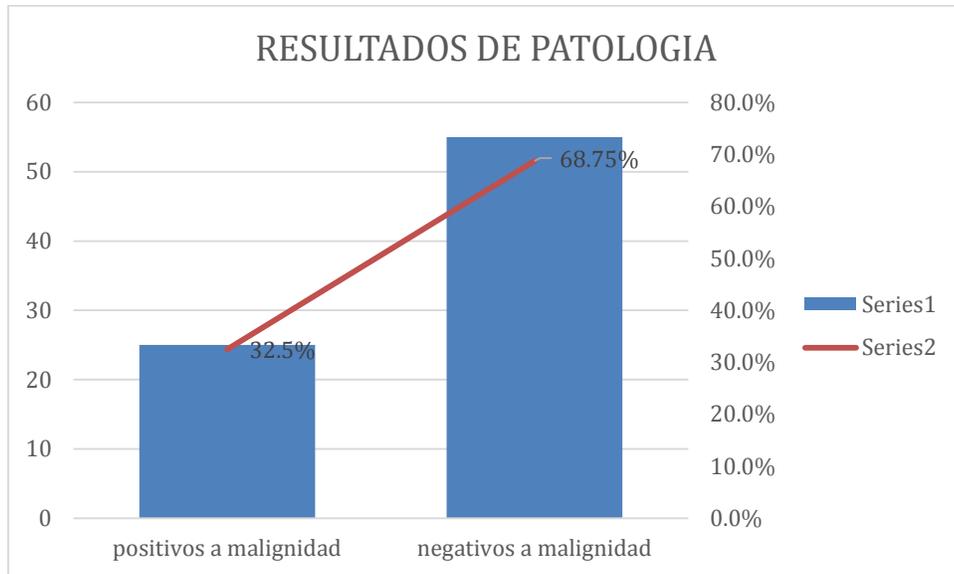
del protocolo									
Envío a publicación									

Resultados

Se revisaron de forma retrospectiva las biopsias realizadas en el Servicio de Urología en 24 meses. Se encontró que en el periodo comprendido para el protocolo se realizaron 512 biopsias transrectales de próstata de las cuales solo 80 pacientes cumplen con los criterios de inclusión, APE entre 4 y 10 ng/ml con razón menor o igual al 15%. El promedio de edad fue de 63 años (rango 41-79). Del total de pacientes incluidos en el estudio, 25 mostraron un resultado positivo para tumor maligno de la próstata, lo que corresponde a un 32.25%. El resto 55 pacientes (68.75%) con un resultado negativo (grafica 1). Del total de pacientes con resultado de malignidad, 13 pacientes (52%) presentaron una suma de Gleason 7, Gleason 6 en 10 pacientes (40%), Gleason 8 en 2 pacientes (8%). Se realizó adicionalmente un análisis del promedio, rango de APE y razón de los pacientes positivos a cáncer. De los 80 casos analizados se logró recabar información relacionada con la edad, APE con el que se indicó la biopsia, número de fragmentos de biopsia. El valor promedio de APE fue de 7.55 ng/mL, con un rango de 4.6 a 10 ng/mL. El número de fragmentos tomados en la biopsia en promedio fue de 12 (tabla 1).

Concepto	Cantidad	%
positivos a malignidad	25	32.5%
negativos a malignidad	55	68.75%
promedio de APE	7.55	
promedio de edad	63.09	
MODA DE APE	7	
MODA DE EDAD	64	
RANGO EDAD	41 A 79	
RANGO DE APE	4.6 A 10	
NUMERO DE PACIENTES	80	
GLEASON 8	2	
GLEASON 7	13	
GLEASON 6	10	

Tabla 1 (resumen de datos)



Grafica 1

De los pacientes que resultaron positivos a malignidad se encontró que el 40% tuvo Gleason 6, el 52% Gleason 7 y el 8% Gleason 8. Tal como se muestra en la gráfica 2.



Grafica 2

Encontramos que el promedio de edad fue de 63.09 años, la moda de edad fue de 64 años. El promedio del antígeno prostático específico fue de 7.55 y la moda del mismo fue de 7, tal como se muestra en el gráfico 3.

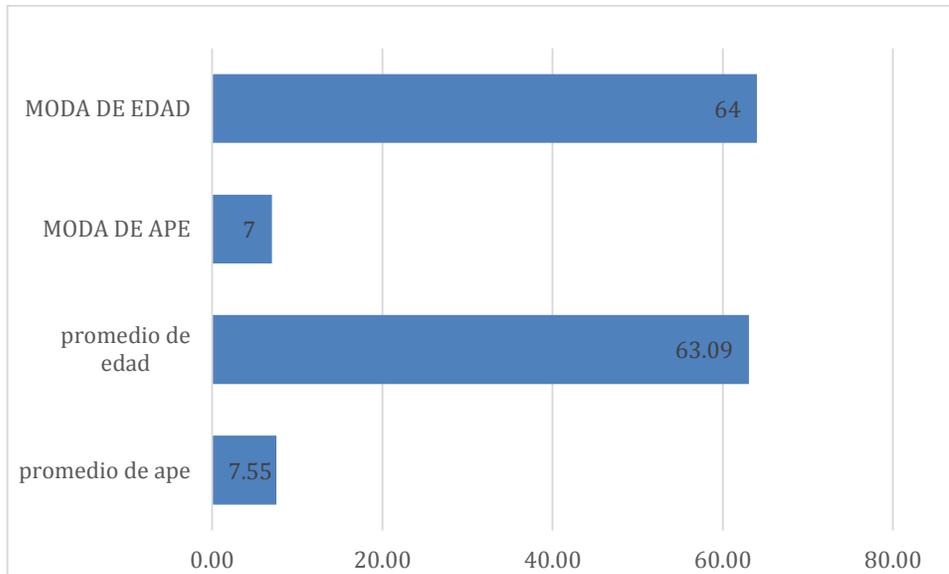


Grafico 3

De los pacientes positivos a malignidad se realizó un análisis dividiendo en gleason 6, 7 y 8. Se obtuvieron promedio y rango de antígeno prostático y promedio y rango de la razón (APE total/libre), encontrando para Gleason 6 un rango de 4.6 a 10 con un promedio de 7.14, Gleason 7 un rango de 4.9 a 10 con un promedio de 7.6, Gleason 8 un rango de 6.7 a 9 con un promedio de 7.85. Grafica 4.

Tabla de positivos a malignidad

Gleason	promedio ape	rango ape	numero pacientes	%
Gleason 6	7.14	4.6 - 10	10	40
Gleason 7	7.6	4.9 - 10	13	52
Gleason 8	7.85	6.7 - 9	2	8

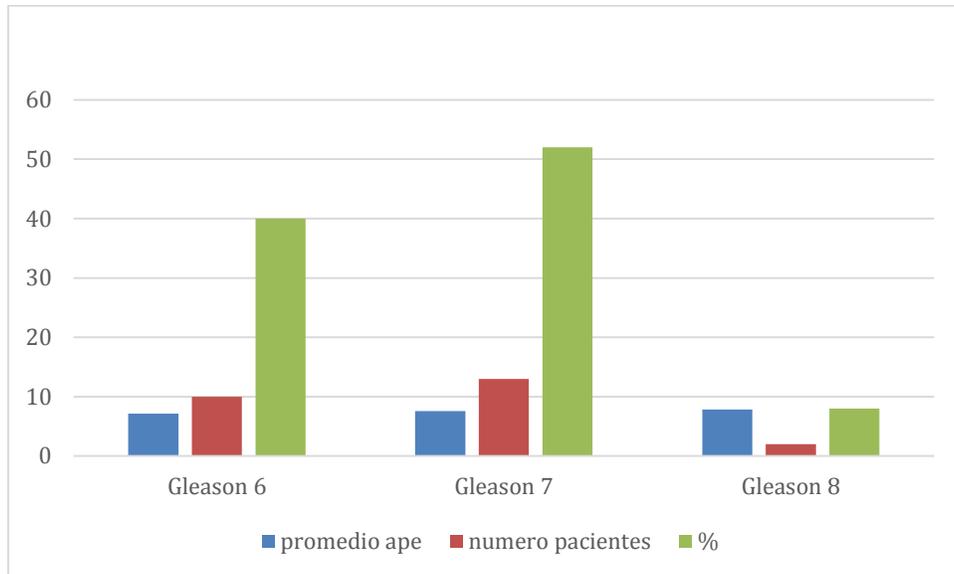


Grafico 4

Se encontró que el más común fue Gleason 7 el menos común fue de Gleason 8, el promedio de APE fue menor en relación directa con el grado de Gleason. A su vez se analizaron los datos con respecto a la edad con grupos de edad de 48 a 59 (grupo 1), 60 a 69 (grupo 2) y otro de 70 y más (grupo 3). Encontramos que el grupo más frecuente fue el dos y el menos frecuente fue el uno. El Gleason más frecuente en el grupo uno fue de 6, en grupo 2 fue Gleason 7 y en grupo 3 fue igual entre Gleason 6 y 7 (grafico 5).

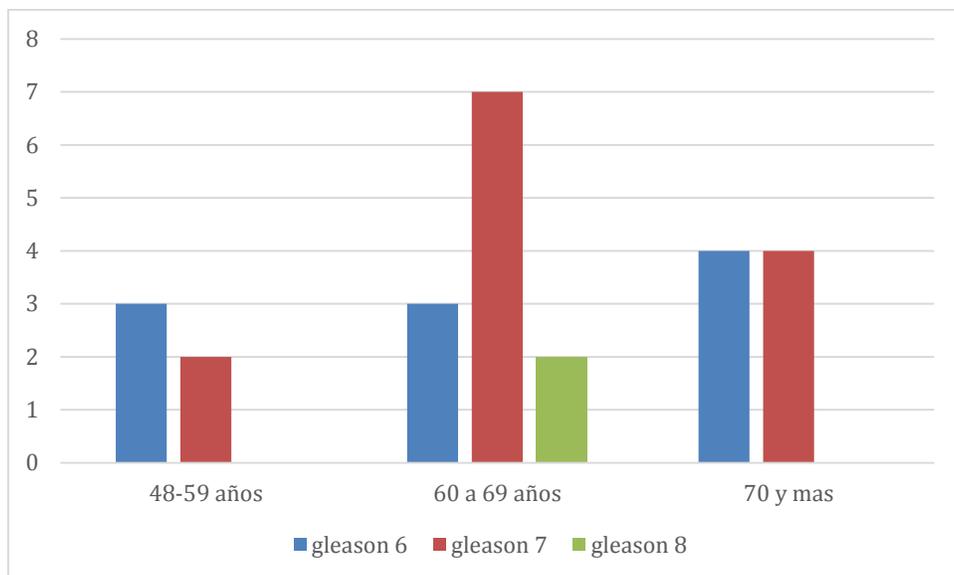


Grafico 5

Se analizaron por grupos para positivo a cáncer y negativo a cáncer, tomando en cuenta la edad, razón y APE. Encontrando que la razón si es estadísticamente significativa con un valor de $p=0.001$.

Concepto	Relación	Valor de p
Edad	Prostatitis/cáncer	0.613
Razón	Prostatitis/cáncer	0.001
Antígeno prostático	Prostatitis/cáncer	0.809

Discusión

En la actualidad la biopsia transrectal de próstata es el único medio más confiable con el que se cuenta para poder hacer el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata. Actualmente en México, se recomienda la realización de un APE anual y un tacto rectal a partir de los 45-50 años de edad. Un hombre con un antecedente familiar de cáncer de próstata tiene 2 a 2.5 veces más riesgo, de presentar cáncer de próstata durante su vida. Si existiera algún antecedente de cáncer de próstata en familiares de primer grado, se recomienda iniciar este tamizaje desde los 40 años. El promedio de edad en nuestra población fue de 63 ± 10 años. El 65% de los canceres de próstata se presentan en pacientes mayores de 65 años. En caso de existir una elevación persistente en el APE o una alteración en el tacto rectal, se indica la BTrP. El valor predictivo positivo del tacto rectal, de acuerdo algunos meta análisis es del 18% a 28%. El uso del APE como método de tamizaje, puede excluir hasta un 20% de casos positivos. Por lo tanto, el uso en conjunto de APE, tacto rectal y la razón del APE con la fracción libre, mejora la tasa de detección. De acuerdo a un estudio realizado en nuestro país en el año 2011, en el cual se realizó BTrP a 145 pacientes, la detección global de cáncer fue del 31%. Roehl, Antenor y Catalona en su trabajo reportaron una incidencia de cáncer en el 29% de los pacientes, a quienes se les realizó BTrP por presentar APE mayor a 4 ng/mL. Otros grandes estudios han reportado un 33% de BTRP positivas en pacientes con APE mayor de 4 ng/mL, y de éstos, una tercera parte presentó un tacto rectal anormal. En nuestra serie, reportamos un porcentaje muy cercano al de otros estudios con una incidencia de BTrP positivas para CaP del 32.5%. En el estudio de prevención de CaP o Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), el 23% de hombres con APE entre 3 y 4 ng/mL presentó CaP. Actualmente, en algunos países el punto de corte de APE es de 2.5 ng/dL. En el PCPT, la tasa de detección de CaP por BTrP fue del 16.2%, en aquellos pacientes con APE entre 2.6 y 4.0 ng/ml. El uso del APE continúa siendo de gran valor para poder detectar a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar un CaP. Una de las limitantes del APE es su relativamente baja especificidad, de 60% a 70%. Es cierto que un porcentaje importante con antígeno alto no presentará malignidad prostática, y se explicará por factores que condicionan un estado inflamatorio prostático, o bien, por el simple aumento del número de las células del estroma

fibromuscular. La hiperplasia prostática es la principal causa de aumento de APE seguida por inflamación, trauma y retención urinaria. Al comparar nuestros resultados por Gleason con el estudio de Catalona, encontramos que en aquel estudio el Gleason 2 a 4 correspondía al 8%, 69% al Gleason 5 a 6, 19% al Gleason 7 y 4% al Gleason 8 a 10. Nosotros encontramos una distribución diferente siendo un 0% para pacientes con Gleason 2 a 5, 40% para Gleason 6, 52% para Gleason 7 y 8% para Gleason 8. Esta diferencia puede radicar en que el estudio al que nos referimos fue realizado hace 10 años, así como a las características sociodemográficas de nuestra población en la cual no existe una cultura de prevención adecuada. En un estudio de 24,000 hombres se encontró el mismo porcentaje de CaP, en el grupo con APE de 2.6 a 4.0, que en aquellos con APE de 4.0 a 10 ng/mL. Cuando se comparan los cánceres detectados con APE entre 2.6 y 4.0 ng/mL, con aquellos cánceres con APE de 4.0 a 10 ng/mL, se ha observado que los primeros son de menor volumen, igual de significativos y con mayor probabilidad de ser órgano confinado. A principios del 2012, el U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) realizó una recomendación para que se deje de utilizar el APE como herramienta diagnóstica contra el CaP, declarando que el tamizaje solamente beneficiará a un número muy pequeño de hombres y causará daños en una cantidad mayor. Esta recomendación se basó en los resultados obtenidos en 2 estudios aleatorizados, el PLCO U.S. Trial (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) y el European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ErSPC). En ambos estudios, los grupos de tamizaje tuvieron una incidencia mayor de CaP que aquellos que no fueron evaluados con APE, y presentaron una mortalidad muy similar al grupo control. Debido a estos resultados, la USPSTF determinó que la disminución en la mortalidad cáncer específica para CaP no superaba los riesgos y complicaciones del tamizaje y diagnóstico, así como las complicaciones relacionadas al tratamiento para el CaP. El USPSTF determinó al APE con un grado de recomendación D, lo que significa que esta herramienta no debe ser utilizada ya que no ofrece ningún beneficio, o su beneficio no supera los riesgos.

Ante esta recomendación, distintas asociaciones internacionales e investigadores se manifestaron en contra. Argumentan que la USPSTF ha malinterpretado los resultados de estos estudios, debido a la “contaminación” de los resultados que existen en ambos trabajos. Es decir, que han existido importantes sesgos en la selección y metodología de estos estudios, motivo por el cual los resultados no pueden ser tomados como referencia para una determinación tan radical. La comunidad urológica no ha aceptado esta recomendación, ya que en la actualidad no existe ninguna otra herramienta o marcador validado suficientemente sensible y específico, que pueda reemplazar al APE. El bajo costo del APE, lo hace un método de tamizaje adecuado disponible. Es la selección de los pacientes la que debe de ser cuidadosa para evitar un sobrediagnóstico, y en algunos casos para evitar las complicaciones inherentes al tratamiento médico y/o quirúrgico del CaP.

Conclusiones

Consideramos que el uso del antígeno prostático específico como método de tamizaje en la población masculina continúa siendo una herramienta sumamente útil para el diagnóstico de cáncer de próstata. Concluimos que la biopsia transrectal de próstata continúa siendo el estudio ideal para la confirmación de cáncer de próstata. Es importante llevar un registro fidedigno de los cánceres de próstata en el país, para valorar el comportamiento del mismo en nuestro medio. En nuestro país, el APE junto con la razón entre APE total y libre y el tacto rectal continúan siendo los principales elementos para normar la indicación de una BTrP y con ello, detectar el cáncer de próstata, en forma oportuna. En el análisis de los 80 casos que se realizó BTrP los pacientes que se incluyeron con APE de 4 a 10ng/ml, con razón igual o menor de 15% el porcentaje de detección de cáncer de próstata se encuentra dentro de los parámetros nacionales e internacionales, llegando a ser hasta del 30%. Encontramos que en los pacientes sometidos a BTrP, con un menor porcentaje de razón es más probable encontrar resultados positivos a cáncer, debido que cuando se compararon los grupos que presentan prostatitis y cáncer se encontró diferencia estadísticamente significativa $p=0.001$, lo cual es lo esperado. Por lo tanto concluimos que un buen punto de corte para la razón es 15 ya que de no hacerlo así podemos perder el 30% de pacientes que pueden ser positivos a cáncer de próstata.

Bibliografía

- 1.- Consultado. www.sinais.salud.gob.mx.
- 2.- P. Cruz-G.a,*, M. Schroeder-U.a, M. Estrada-L.a, F. de la Torre-R.b y R. F. Velázquez-Macías. Biopsia transrectal de próstata: experiencia en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE. *Rev Mex Urol* 2013;73(2):66-71
- 3.- Margreiter M, Sangelberger A, Valimberti E, et al. Biomarkers for early prostate cancer detection. *Minerva Urol Nefrol* 2008;60(1):51-60.
- 4.- Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 2000;56(6):1000-1006.
- 5.- Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277 (18) : 1452-1455.
- 6.- Carral-Valdéz Roberto Alfredo,1 Hernández-González Mercedes,2 Carrasco-Gutiérrez Rosendo,3 Manzanilla-García Hugo Arturo Diagnóstico de cáncer de próstata con biopsia guiada por ultrasonido transrectal con 12 fragmentos. Estudio comparativo entre dos regiones topográficas de la zona periférica. *Rev Mex Urol* 2011;71(2):68-74.
- 7.- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1571824>
- 8.- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar;58(2):71-96.
- 9.- Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
- 10.- Miguel Ángel Jiménez Ríos, Mario Solares Sánchez, Pedro Martínez Cervera, José Luis Aguilar Ponce, Jorge Martínez Cedillo, Onco guía, *Cancerología* 6 (2011): 13 - 18
11. Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 2 (1): 105-24, 1975.
- 12 .Prostate. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 457-68
- 13.- consultado el 2014 en <http://www.gilvnet.com/la-prostata.html>

- 14.- Steven P. Balk, Yoo-Joung Ko, Glenn J. Bubley (2003). «Biology of Prostate-Specific Antigen» (Abstract). *Journal of Clinical Oncology* 28 (2): pp. 383-91.
- 15.- «Chapter 8: What is the prostate and what is its function?». *American Society of Andrology Handbook*. Consultado el 17-9-2006.
- 16.- Lilja H. (Nov 2003). «Biology of Prostate-Specific Antigen». *Urology* 62 ((5 Suppl 1)): pp. 27-33. PMID 14607215.
- 17.- Myrtle JF. (1989). «Normal levels of prostate-specific antigen (PSA)». En Edited by WJ Catalona, DS Coffey, JP Karr. *Clinical aspects of prostate cancer: assessment of new diagnostic and management procedures*. New York: Elsevier. pp. 183–9.
- 18.- Myrtle JF, Klimley PG, Ivor L, Bruni JF (1986). «Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer». *Advances in Cancer Diagnostics*. San Diego: Hybritech Inc.
- 19.- Myrtle JF (1989). «Normal Levels of Prostate-Specific Antigen (PSA)». En Catalona WJ, Coffey DS, Karr JP (eds.). *Clinical Aspects of Prostate Cancer. Assessment of New Diagnostic and Management Procedures. Proceedings of a workshop of the Prostate Cancer Working Group of the National Cancer Institute's Organ Systems Program, held October 16-19, 1988 at Prout's Neck, Maine, U.S.A.* New York: Elsevier. pp. 183–9.
- 20.- Thompson I, Pauler D, Goodman P, Tangen C, Lucia M, Parnes H, Minasian L, Ford L, Lippman S, Crawford E, Crowley J, Coltman C (2004). «Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter.». *N Engl J Med* 350 (22): pp. 2239-46.
- 21.- Catalona W, Smith D, Ornstein D (1997). «Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements.». *JAMA* 277 (18): pp. 1452-5.
- 22.- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn.* Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.
- 23.- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974 Jan;111(1):58-64.
- 24.- Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic

and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005 May; (Suppl);216:20-33.

25.- Emiliozzi P, Scarpone P, Depaula F, 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;171:197-9.

26.- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-4.

27.- Collins G N, Lloyd SN, Hehir M. et al. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies—true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71:460-3.

28.- Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a Prospective European Prostate Cancer Detection Study. *J Urol* 2001;166:856-60.