

REBIOPSIA DE PRÓSTATA. FACTORES PRONÓSTICOS DEL RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO

P. GIL MARTÍNEZ, C. ALLEPUZ LOSA, M^aJ. GIL SANZ, J. OLIVA ENCINA,
V. ANDRÉS LÁZARO, P. VALDIVIA NAVARRO, Á. BORQUE FERNANDO,
L. PLAZA MAS, L.Á. RIOJA SANZ

Servicios de Urología y *Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de próstata. Ecografía transrectal. Biopsia. Diagnóstico.

KEY WORDS:

Prostatic neoplasms. Transrectal ultrasonography. Biopsy. Diagnosis.

Actas Urol Esp. 25 (5): 560-567, 2000

RESUMEN

Las indicaciones de repetir una biopsia prostática no están claramente definidas hoy en día. Nosotros revisamos retrospectivamente 107 biopsias prostáticas (en 98 pacientes) sin malignidad histológica, en los cuales la biopsia se repitió. Se detectó cáncer de próstata en 31 pacientes (31,6%). No encontramos relación estadística entre el resultado de la rebiopsia y: tiempo entre biopsia y rebiopsia, valor de PSA (de la biopsia o de la rebiopsia), PSAD de la biopsia, ni con el PSAD ad. de la rebiopsia. Si observamos relación estadística con: volumen prostático ($p = 0,002$ en la biopsia inicial, y $p = 0,0002$ en la última rebiopsia), volumen del adenoma ($p = 0,02$ en la biopsia inicial, y $p = 0,0001$ en la última rebiopsia), PSA ($p = 0,02$) y PSAD ad. ($p = 0,002$) de la rebiopsia, y con el PSA velocidad ($p = 0,008$). Sólo encontramos cierta utilidad clínica con este último parámetro: los pacientes con una velocidad de PSA mayor de 1 ng/ml y año poseen alto riesgo de presentar un cáncer en la rebiopsia, especialmente si se trata de próstatas pequeñas.

ABSTRACT

The indications for repeat prostate needle biopsy after a previous biopsy are not defined. We examined 107 prostate biopsies (in 98 patients) without a diagnosis of malignancy, which we repeat. Carcinoma was detected in 31 patients (31,6%). We didn't find statistic relationship between the repeat biopsy's outcome and: interval between biopsy and repeat biopsy, PSA value, PSA density (biopsy), PSAD of the transitional area (PSAD ad., on repeat biopsy). We found relationship with: prosthetic weight ($p = 0,002$ on the biopsy, $p = 0,0002$ on the repeat biopsy), volume of the transitional area ($p = 0,02$ on the biopsy, $p = 0,0001$ on the repeat biopsy), PSA value ($p = 0,02$, on the repeat biopsy), PSAD ad. ($p = 0,002$, on the repeat biopsy), and with PSA velocity ($p = 0,008$). We only found clinic usefulness for the PSA velocity: patients with PSA velocity greater than 1 ng/ml/year are at high risk for prostate carcinoma on the repeat biopsy, specially in small prostates.

Debido al empleo sistemático de las campañas de diagnóstico precoz y screening de cáncer de próstata, cada vez es mayor y cada vez más jóvenes, el número de varones que se presentan ante el urólogo con una cifra elevada de PSA. De ellos, gran parte de las biopsias prostáticas realizadas presentarán un resultado anatomopatológico negativo, aunque persistan los hallazgos clínicos sospechosos de cáncer de próstata¹.

De esta forma, un 60% de las biopsias de próstata realizadas ante un PSA sérico mayor de 10 ng/ml obtendrán un resultado anatomopatológico de cáncer de próstata, en contraposición con sólo un 25% si la biopsia se realiza ante PSA séricos entre 4-10 ng/ml². Además, independientemente de la cifra de PSA basal, un 66% de las biopsias realizadas son benignas³.

Nos proponemos en el siguiente trabajo analizar cuáles de las variables anamnésicas y clínicas presentes en un paciente con una biopsia prostática negativa, poseen valor predictivo en rebiopsias sucesivas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 1991 y diciembre de 1998 practicamos en nuestro Centro rebiopsia prostática a 98 pacientes. De ellos, 90 (91,8%) sufrieron sólo una rebiopsia, mientras que 8 pacientes (8,1%) sufrieron más de una rebiopsia (2 ó 3). La indicación de la rebiopsia fue en 93 pacientes (94,8%) elevación del PSA sérico, mientras que el resto fue por aparición o persistencia de alteraciones en el tacto rectal (Tabla I).

TABLA I
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Nº pacientes	98
Nº rebiopsias	107
Nº rebiopsias	
- 1 rebiopsia	90 pacientes
- 2 rebiopsias	7 pacientes
- 3 rebiopsias	1 paciente
Indicación rebiopsia	
- PSA ↑	93 pacientes (94,8%)
- Tacto rectal sospechoso	5 pacientes (5,2%)
Mediana PSA (IQR)	9,4 ng/ml (10,6)
Diagnóstico de cáncer	31 pacientes (31,6%)

Realizamos tanto la biopsia como la rebiopsia prostática habitualmente mediante control ecográfico transperineal, obteniendo en cada lóbulo prostático al menos 4 cilindros de zona periférica, y al menos un cilindro de zona transicional prostática (al menos 10 cilindros en total). Se obtienen también muestras transrectales digitodirigidas según los hallazgos del tacto rectal.

La edad media (al realizar la rebiopsia) fue de 66 años (51-81). El 79,6% de ellos presentaron 70 años o menos. La mediana del tiempo entre la realización de la biopsia y de la primera rebiopsia fue de 20 meses (Intervalo intercuartil, IQR: 21,2). La mediana de PSA (en el momento de realización de la primera rebiopsia) fue de 9,4 mg/ml (IQR: 10,6).

Las variables analizadas para establecer la posible correlación con el resultado anatomopatológico de la biopsia fueron: tacto rectal, PSA (Hybritech®), volumen prostático, volumen del adenoma, volumen de la zona transicional, PSA velocidad (en el caso que el intervalo entre la biopsia y la rebiopsia fuera mayor de 1 año), densidad de PSA (PSAD), y densidad de PSA del adenoma (PSAD ad.).

Se utilizaron para el análisis estadísticos pruebas no paramétricas (test de U-Mann Whitney, test de Wilcoxon), previa comprobación del carácter "no normal" de la distribución de las variables estudiadas (PSA, volumen prostático y volumen prostático del adenoma).

RESULTADOS

El diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata en la rebiopsia se realizó en 31 pacientes (31,6%): 27 (87% de 31) en la 1ª rebiopsia, y 4 (13%) en la última. La mediana del volumen prostático fue de 66 cc y 62 cc en el momento de la última rebiopsia y de la biopsia prostática inicial, respectivamente. La mediana del volumen del adenoma fue de 35,5 cc y 34 cc en las mismas situaciones, respectivamente (Fig. 1).

No obtuvimos relación estadística entre resultado anatomopatológico de la biopsia y: el tiempo entre la 1ª biopsia y la rebiopsia, el PSA en el momento de la 1ª biopsia, el PSA en el momento de las rebiopsias, ni con el PSAD en el momento de la biopsia ni de la rebiopsia.

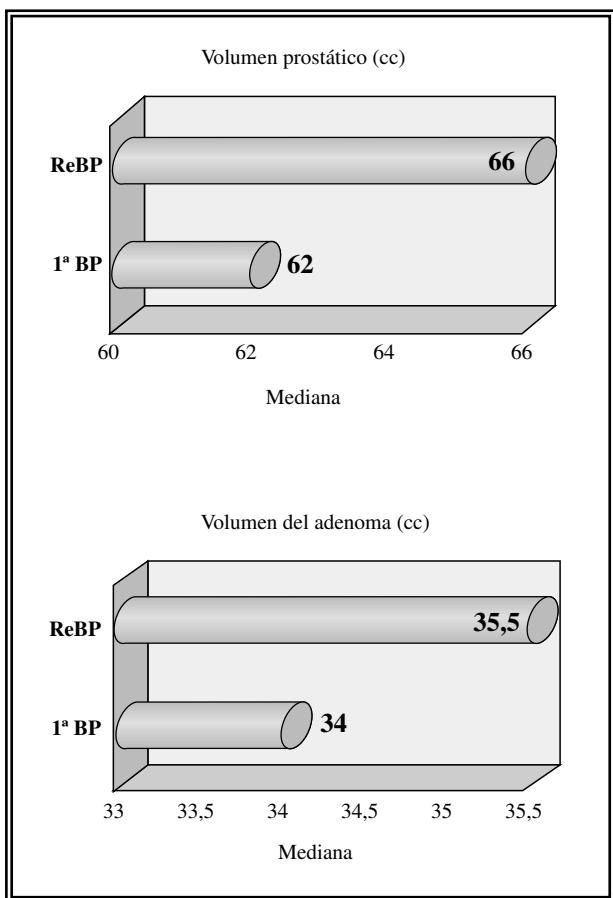


FIGURA 1. Volumen prostático y volumen del adenoma en el momento de la biopsia prostática inicial, y de la última rebiopsia.

Si obtuvimos relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con:

1. Volumen prostático (tanto de la 1^a biopsia como de la última rebiopsia).
2. Volumen adenoma (tanto de la 1^a biopsia como de la última rebiopsia).
3. PSAD y PSAD ad. de la rebiopsia.
4. El incremento anualizado de PSA, PSAD y PSAD ad. en pacientes con tiempo entre la 1^a biopsia y la última rebiopsia superior a un año.

Volumen prostático. En el momento de la 1^a biopsia, la mediana del volumen prostático fue de 57 y 42,6 cc en los pacientes con resultado de la rebiopsia no tumor y cáncer de próstata, respectivamente ($p = 0,002$). En el momento de la última rebiopsia, la mediana de dichos volúmenes fue de 61,5 y 45,5 respectivamente ($p = 0,0002$). Así por tanto, el cáncer se asoció más frecuentemente a próstatas pequeñas (Fig. 2).

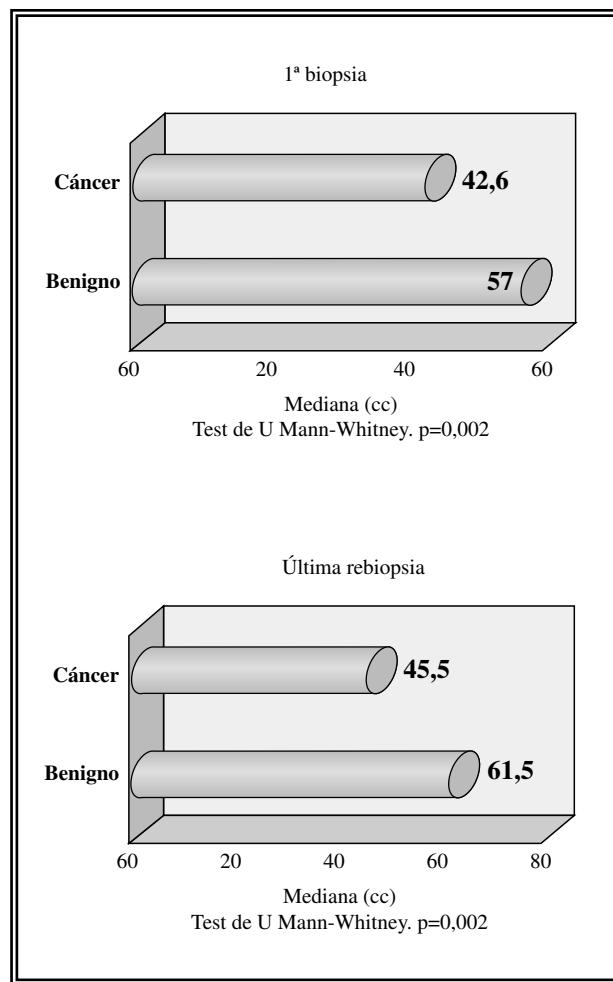


FIGURA 2. Volumen prostático en el momento de la biopsia prostática inicial, y de la última rebiopsia, según el resultado anatomopatológico de la rebiopsia. El cáncer de próstata en la rebiopsia se asoció más frecuentemente a próstatas pequeñas.

Volumen del adenoma. En el momento de la 1^a biopsia, la mediana del volumen del adenoma fue de 28,6 y 23,7 cc en los pacientes con resultado de la rebiopsia no tumor y cáncer de próstata, respectivamente ($p = 0,02$). En el momento de la última rebiopsia, la mediana de dichos volúmenes fue de 35,5 y 20 respectivamente ($p = 0,0001$). Así por tanto, el cáncer se asoció más frecuentemente a próstatas con un volumen de su adenoma más pequeño (Fig. 3).

PSAD y PSAD ad. de la rebiopsia. La mediana del PSAD en el momento de la última rebiopsia fue de 0,2 y 0,3 ng/ml y cc en los pacientes con rebiopsia benigna y maligna respectivamente ($p = 0,02$). La mediana del PSAD ad. en el momento de la última rebiopsia fue de 0,36 y 0,8 ng/ml

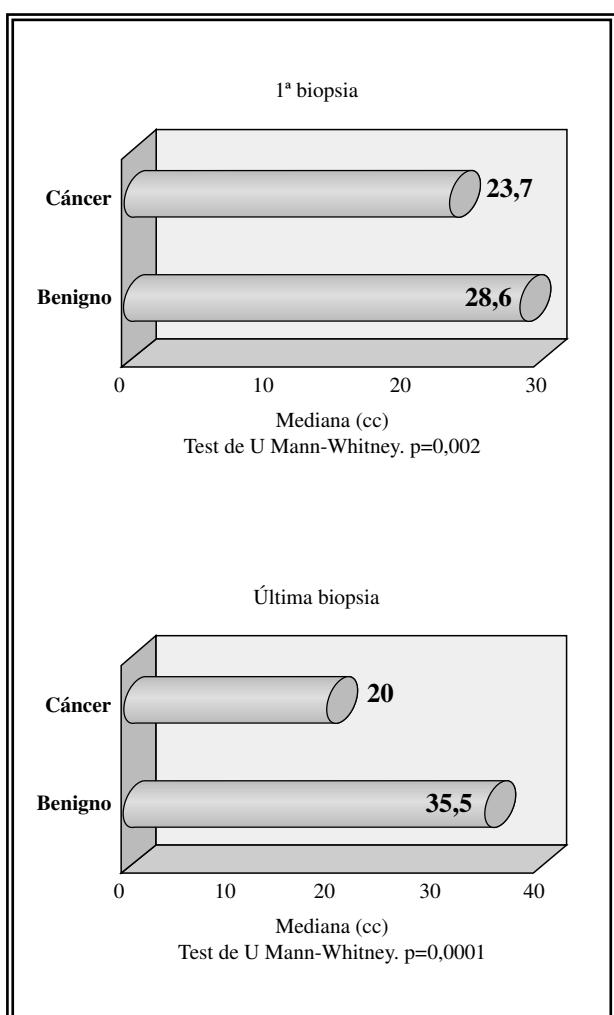


FIGURA 3. Volumen del adenoma en el momento de la biopsia prostática inicial, y de la última rebiopsia, según el resultado anatomopatológico de la rebiopsia. El cáncer de próstata en la rebiopsia se asoció con un volumen de adenoma más pequeño.

y cc en los pacientes con rebiopsia benigna y maligna respectivamente ($p = 0,002$). Así por tanto, PSAD y PSAD ad. fueron mayores en pacientes con cáncer de próstata en la rebiopsia (Fig. 4).

Utilizando los puntos de corte habituales en la Literatura (0,1 para el PSAD y 0,2 para el PSAD ad.⁴), se obtienen para la detección de cáncer de próstata en la rebiopsia cifras aceptables de sensibilidad, pero bajas de especificidad (15% y 19% para el PSAD y PSAD ad. respectivamente) y de porcentaje de ahorro de biopsias (11% y 13% respectivamente). Por tanto, PSAD y PSAD ad. parecen tener poca utilidad clínica, por presentar una especificidad y un porcentaje de ahorro de biopsias bajo (Tabla II).

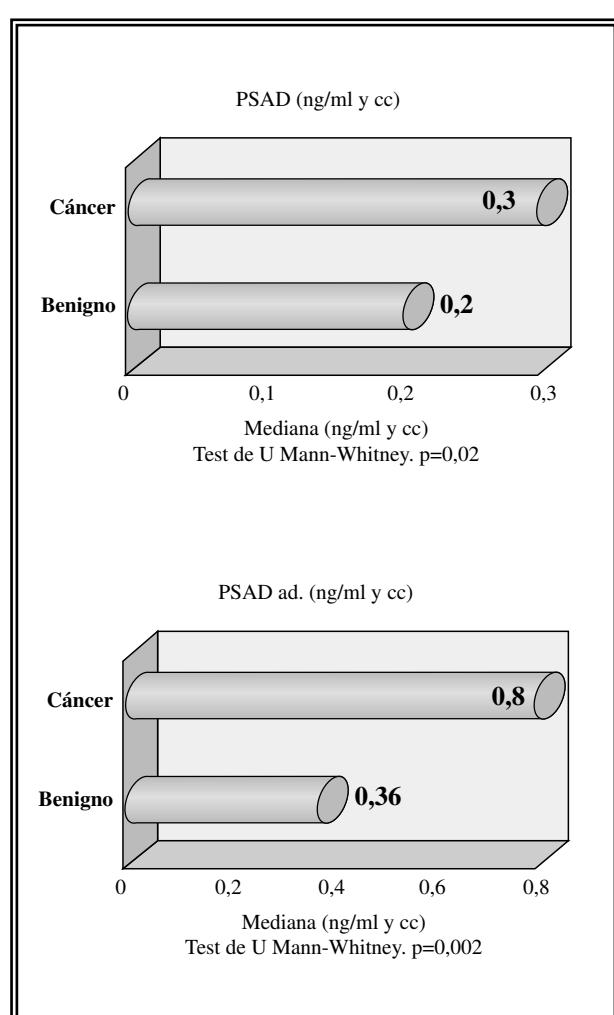


FIGURA 4. Valor de PSAD y PSAD ad. en el momento de la última rebiopsia, según el resultado anatomopatológico de la rebiopsia. PSAD y PSAD ad. fueron mayores en paciente con cáncer de próstata en la rebiopsia.

TABLA II

RENTABILIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE PSAD y PSAD AD. EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA REBIOPSIA

	PSAD (0,1)	PSAD (0,2)
Sensibilidad (%)	86	89
Especificidad (%)	15	19
VPP (%)	32	33
VPN (%)	71	80
Ahorro biopsias (%)	11	13

PSAD: Poca utilidad por especificidad ↓, y % de ahorro de biopsias ↓.

Velocidad de PSA. Consideramos para este cálculo los pacientes en los cuales el intervalo entre la biopsia inicial y la última rebiopsia fue mayor de 1 año, y en los que además el PSA en la rebiopsia fue mayor de 4 ng/ml. En ellos, la mediana de la velocidad de PSA fue de 1 y 2,2 ng/ml y año en los pacientes con resultado de la rebiopsia benigno y maligno respectivamente (Test de U Mann-Whitney $p = 0,008$). El intervalo de la velocidad de PSA osciló entre -0,7 y 18,2, y entre -1,5 y 6,2 ng/ml y año en los mismos pacientes (Fig. 5). Por tanto, en aquellos pacientes con rebiopsia maligna, fue claramente mayor la velocidad de PSA.

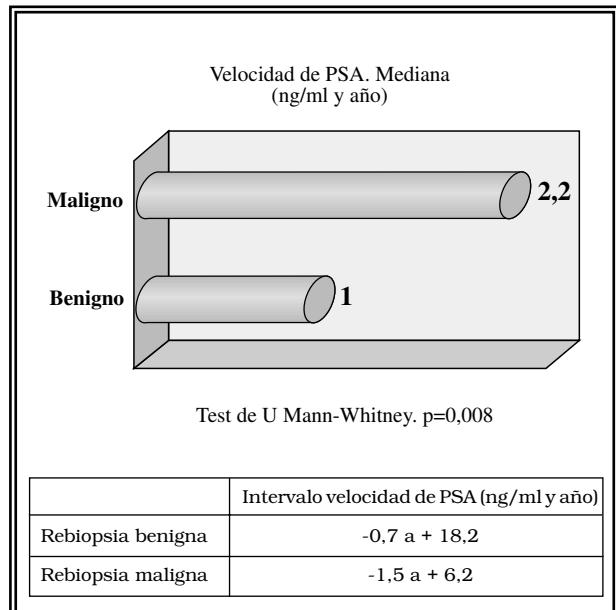


FIGURA 5. Velocidad de PSA según el resultado anatomo-patológico de la rebiopsia. El cáncer de próstata en la rebiopsia se asoció a velocidades de PSA mayores.

Utilizamos los puntos de corte de 1 y 0,75 ng/ml y año de velocidad de PSA (los habitualmente considerados en la literatura⁴). En ellos, la velocidad de PSA se asoció a mejores tasas de especificidad (48% y 39% para puntos de corte de 1 y 0,75 respectivamente) y de porcentaje de ahorro de biopsias (33% y 26%) que el PSAD (Tabla III).

Consideramos ahora sólo los pacientes que presentaron una variación positiva de la velocidad de PSA. Utilizando los mismos puntos de corte (1 y 0,75 ng/ml y año), observamos un discreto empeoramiento de la especificidad (28% y 14%) y del ahorro de biopsias (17% y 9% en puntos de

TABLA III

RENTABILIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE LA VELOCIDAD DE PSA EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA REBIOPSIA

Punto de corte	1 ng/ml y año	0,75 ng/ml y año
Sensibilidad (%)	83	87
Especificidad (%)	48	39
VPP (%)	44	41
VPN (%)	86	86
Ahorro biopsias (%)	33	26

PSA velocidad: ↑ especificidad y el ahorro de biopsias respecto a PSAD y PSAD ad.

corte de 1 y 0,75 respectivamente). Sin embargo, existió un aumento de la sensibilidad al 95% y 100% (en los mismos puntos de corte), por lo que prácticamente no existe ningún falso negativo para la detección del resultado maligno de la rebiopsia (Tabla IV).

Además de los pacientes que presentaron una variación positiva de la velocidad de PSA hicimos también una distinción de la rentabilidad diagnóstica de la velocidad de PSA según el volumen prostático en el momento de la rebiopsia. Observamos cómo en aquellos pacientes con un volumen prostático < 50 cc y utilizando un punto de corte de 1 ng/ml y año, se maximizó el efecto de la velocidad de PSA respecto a sensibilidad,

TABLA IV

RENTABILIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE LA VELOCIDAD DE PSA EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA REBIOPSIA.
(Sólo pacientes con variación positiva de la rebiopsia)

Punto de corte	1 ng/ml y año	0,75 ng/ml y año
Sensibilidad (%)	95	100
Especificidad (%)	28	14
VPP (%)	44	41
VPN (%)	91	100
Ahorro biopsias (%)	17	9

Especificidad y el ahorro de biopsias ↑, pero no existe ningún falso negativo: sensibilidad ≈ 100%.

especificidad y porcentaje de ahorro de biopsias, que fueron 100%, 36% y 19% respectivamente (en comparación con 89%, 28% y 20% respectivamente en aquellos pacientes con un volumen prostático > 50 cc en el momento de la rebiopsia) (Tabla V).

TABLA V

RENTABILIDAD DE LA UTILIZACIÓN DE LA VELOCIDAD DE PSA EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LA REBIOPSIA (Pacientes con variación positiva de la rebiopsia, pero según el volumen prostático)

Volumen prostático (Punto de corte de 1 ng/ml y año)	< 50 cc	> 50 cc
Sensibilidad (%)	100	89
Especificidad (%)	36	28
VPP (%)	59	34
VPN (%)	100	85
Ahorro biopsias (%)	19	20

Especificidad y el ahorro de biopsias ↑, pero no existe ningún falso negativo: sensibilidad ≈ 100%.

DISCUSIÓN

El diagnóstico histológico de cáncer de próstata se realiza habitualmente mediante biopsia de próstata con control ecográfico, mediante técnicas cuadrante o sextante⁵. Sin embargo, se presenta un gran dilema clínico en aquellos pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata, pero que no se llega a éste en la biopsia prostática: ¿hay que practicar rebiopsia o basta con seguimientos periódicos en base a determinaciones de PSA y tacto rectal periódicos⁵.

Lamentablemente, no existe en la actualidad ningún criterio óptimo reconocido para saber con certeza aquellos pacientes que es necesario biopsiar. De esta forma, se ha descrito que incluso en pacientes con un bajo riesgo teórico de presentar un cáncer de próstata en una rebiopsia (que serían aquellos con un PSA < 10 ng/ml, y un PSAD < 0,15 ng/ml y cc, y una vel. de PSA < 0,75 ng/ml y año, sin PIN en la biopsia, con tacto rectal normal y sin antecedentes familiares de cáncer de próstata), la tasa de rebiopsias positivas es del 24%⁶.

Globalmente, si existe una alta sospecha clínica de cáncer de próstata, la tasa de falsos negativos de la biopsia prostática inicial (con posterior malignidad en la rebiopsia) oscila entre un 20%-40%⁷. En estudios históricos (realizados en la década de los setenta), cuando tanto la biopsia como la rebiopsia fueron digitodirigidas, la tasa de falsos negativos de la biopsia prostática inicial osciló entre un 10%-15%⁸. En estudios posteriores (década de los ochenta), con la biopsia inicial digitodirigida pero las rebiopsias ya ecodirigidas, esta tasa de falsos negativos osciló entre un 40-50%⁹⁻¹¹. En los trabajos más recientes (década de los noventa), en los cuales tanto la biopsia como la rebiopsia fueron ecodirigidas, dicha tasa rondó entre un 20-30%^{5,6,1,7}. Nosotros observamos en el presente estudio una tasa de falsos negativos de la biopsia prostática inicial del 31,6%.

Las indicaciones de rebiopsia prostática son habitualmente una elevación persistente del PSA sérico (con o sin un tacto rectal anormal), presencia de atipia o PIN (neoplasia intraepitelial prostática) en la biopsia inicial, por criterios de PSA-velocidad, o por porcentaje de PSA libre, pero en todos los casos en pacientes candidatos a tratamiento en el caso que se diagnosticase un cáncer de próstata en la rebiopsia⁵.

El porcentaje de detección de cáncer de próstata en la rebiopsia, si el PSA (en el momento de la rebiopsia) es mayor de 4 oscila entre un 20%-40%¹². Si es mayor de 10, esta tasa de detección ha sido descrita entre un 40%-45%³. No obstante, la cifra de PSA en el momento de la rebiopsia suele ser mayor que en el momento de la biopsia inicial, pero muchas veces sin diferencias estadísticamente significativas. De esta forma, nosotros no obtuvimos ninguna asociación significativa entre el resultado de la rebiopsia, y las cifras “aisladas” de PSA (inicial o en el momento de la rebiopsia). De esta forma, cifras aisladas de PSA (sin estandarización según el tiempo, como en el caso de la velocidad de PSA), no son habitualmente indicación de rebiopsia⁵.

La atipia glandular se presenta en el 3%-5% de las biopsias prostáticas. Consiste en la existencia de cambios citológicos semejantes al cáncer de próstata, pero el número de glándulas anormales inidendificadas es muy pequeño como para realizar un diagnóstico definitivo de malignidad⁵. A

partir del diagnóstico de atipia glandular en la biopsia inicial, el hallazgo de cáncer en las rebiopsias oscila entre un 21%¹³-50%³. Las atipias glandulares prostáticas suelen rebiopsiarse.

El PIN se presenta en el 5% de las biopsias prostáticas. Es una proliferación epitelial semejante al cáncer de próstata, pero sin sobrepasar la membrana basal epitelial⁵. A partir del diagnóstico de PIN de alto grado en la biopsia inicial, el hallazgo de cáncer en las rebiopsias oscila entre un 55%¹⁴-100%⁵. El PIN de alto grado se rebiopsia sin excepción.

Las determinaciones seriadas de PSA (PSA velocidad) para intentar distinguir entre la próstata con hiperplasia benigna y cáncer, fueron propuestas por el grupo del John Hopkins Hospital a principios de la década de los noventa, estableciendo el punto de corte óptimo como de 0,75 ng/ml y año. Por encima de él, sería una indicación de rebiopsia prostática¹⁵. Otros autores estiman en 1 ng/ml y año como el punto de corte para la realización de la rebiopsia⁴. Respecto al cambio de velocidad de PSA (en valor absoluto) al porcentaje de variación anual, no parece mejorar la capacidad predictiva del PSA velocidad⁵. En gran cantidad de estudios, el PSA velocidad es el único factor predictivo significativo del resultado histológico de las rebiopsias prostáticas¹, de forma semejante a lo observado en el presente estudio.

El porcentaje de PSA libre parece proporcionar también información pronóstica sobre el resultado histológico de las rebiopsias. De esta forma, se obtienen rentabilidades diagnósticas aceptables, con sensibilidades que oscilan entre 91-95%, y porcentajes de ahorro de biopsias entre un 12%-43%, considerando como puntos de corte de porcentaje de PSA libre el 10%⁶, 22%³ ó 30%¹⁷. Lamentablemente, nosotros en nuestro Centro no disponemos comercialmente de esta determinación para incluirlo dentro de la batería de diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

En la zona transicional prostática exclusivamente se sitúan el 20% de los cánceres de próstata, especialmente si el tacto rectal es normal⁶. No obstante, es controvertida la necesidad de incluir de forma rutinaria cilindros de zona transicional en una biopsia prostática. Sí que puede ser necesario en aquellos pacientes con próstatas de gran volumen (mayores de 50 cc)⁶.

CONCLUSIONES

1. Salvo en los pacientes portadores de atipia glandular prostática o de PIN de alto grado (en los cuales está clara la indicación de rebiopsia), hasta la fecha no existe un criterio unánime para identificar aquellos pacientes en los cuales es necesario repetir un biopsia prostática.
2. Tampoco existen en la actualidad tests bioquímicos totalmente eficaces para predecir el resultado de una rebiopsia prostática.
3. Es necesario incluir cilindros de zona transicional en las rebiopsias, especialmente en próstatas grandes y con tacto rectal normal.
4. En nuestro estudio (a pesar de presentar las limitaciones típicas de una muestra heterogénea y retrospectiva), varios factores presentaron valor predictivo respecto al resultado de la rebiopsia, pero con escasa utilidad clínica por baja especificidad y bajo porcentaje de ahorro de biopsias. Es el caso de PSAD y PSAD ad.
5. El diagnóstico de cáncer de próstata en la rebiopsia se asoció más frecuentemente a próstatas pequeñas.
6. Observamos una evidente utilidad clínica de la velocidad de PSA: el punto de corte de 1 ng/ml y año permitió:
 - Diagnósticas entre el 90-100% de los cánceres (sensibilidad), según el volumen prostático.
 - Si volumen prostático es < 50 cc, se obtiene un valor predictivo positivo del 59%, con un porcentaje de ahorro de biopsias del 19% (que nosotros consideramos aceptables).

REFERENCIAS

1. DURKAN GC, GREENE DR: Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with an initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? *Br J Urol* 1999; **83 (1)**: 34-38.
2. CATALONA WJ, RICHIE JP, AHMANN FR: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; **151**: 1.283-1.290.
3. LETRAN JL, BLASE AB, LOBERIZA FR, MEYER GE, RANSOM SD, BRAWER MK: Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostate carcinoma. *J Urol* 1998; **160**: 426-429.
4. ALLEPUZ C, GIL M^aJ P, BORQUE A, VALDIVIA P, RIOJA LA: Factores pronósticos de la rebiopsia en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* 1999; **23 (5)**: 20 (C15).

5. ELLIS WJ, BRAWER MK: Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 1995; **153**: 1.496-1.498.
6. FLESHNER NE, O'SULLIVAN M, FAIR WF: Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1997; **158**: 505-509.
7. 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**: 158-162.
8. OSTROFF EG, ALMARIO J, KRAMER H: Transrectal needle method for biopsy of the prostate: review of 90 cases. *Amer Surg* 1975; **41**: 659.
9. BRAWER MK, NAGLE RB: Transreal ultrasound guides prostate needle biopsy following negative digitally guided biopsy. *J Urol* 1989; Part 2. **141**: 278A, Abstract 433.
10. HODGE KK, McNEAL JE, TERRIS MK, STAMEY TA: Random systematic versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; **142**: 71.
11. RIFKIN MD, ALEXANDER AA, PISARCHICK J, MATTEUCCI T: Palpable masses in the prostate: superior accuracy of Us-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology* 1991; **179**: 41.
12. CATALONA WJ, SMITH DS, RATLIFF TL, BASLER JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; **270**: 948.
13. ROEHRBORN CG, PICKENS FJ, SANDERS JS: Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate-specific antigen levels. *Urology* 1996; **47**: 347.
14. ALLEN EA, KAHANE H, EPSTEIN JI: Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnosis on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998; **52**: 803-807.
15. CARTER HB, PEARSON JD, METTER EJ, BRANT LJ, CHAND DW, ANDRÉS R, FOZARD JL, WALSH PC: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; **267**: 2215.
16. MORGAN TO, MCLEOD DG, LEIFER ES, MURPHY GP, MOUL JW: Prospective use of free-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. *Urology* 1996; **48**: 76.
17. CATALONA WJ, PARTIN AW, SLAWIN KM, BRAWER MK, PATEL A, FLANIGAN RC, RICHIE JP, DEKER-NION JB, WALSH PC, SCARDINO PT, LANGE PH, HERSCHMAN JD, SUBONG ENP, PETTEWAY JC, PARSON RE, LOVELAND KG, GASIOR GH, SOUTHWICK PC: A multicenter clinical trial evaluation of free PSA in the differentiation of prostate cancer from benign disease. *J Urol* 1997; Part 2, **157**: 111, abstract 434.

Dr. P. Gil Martínez
c/ Zurita, 4 - 5º A
50001 Zaragoza

(Trabajo recibido el 6 Abril 2000)