



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (D420)

RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA  
DE LA BIOPSIA DIRIGIDA A LA LESIÓN DE  
LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA  
GUIADA POR UN SISTEMA DE NAVEGACIÓN VIRTUAL  
EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tesis Doctoral presentada por:

**JOSÉ JAVIER FABUEL ALCAÑIZ**

2022





Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (D420)

RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA  
DE LA BIOPSIA DIRIGIDA A LA LESIÓN DE  
LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA  
GUIADA POR UN SISTEMA DE NAVEGACIÓN VIRTUAL  
EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tesis Doctoral presentada por:

**JOSÉ JAVIER FABUEL ALCAÑIZ**

Directores: Dra V. Gómez Dos Santos, Dr. F.J. Burgos Revilla

Alcalá de Henares, 2022



## Agradecimientos

Deseo expresar mi sincero agradecimiento a aquellas personas que han contribuido a la elaboración de esta tesis doctoral:

A Laura, por su apoyo incondicional.

A mis padres, agradecerles su esfuerzo y sacrificio para inculcarme los valores que hacen que sea la persona que soy hoy en día.

A mis directores de tesis. A la Dra. Gómez, ejemplo de trabajo, por prestarme su valioso tiempo y por la calidad que ha otorgado a este trabajo. Al Dr. Burgos, mentor de nuestra escuela, por la confianza depositada siempre en mí.

Al Dr. Rodríguez-Patrón y la Dra. Gordaliza, inestimables especialistas, por facilitarme la base para iniciar este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital Ramón y Cajal, por inculcarme durante estos años lo que ha permitido ser el urólogo que soy.

Dedico este trabajo a mis hijos, para que demostrarles cómo el trabajo constante permite alcanzar el objetivo planteado, por muy inalcanzable que parezca.



## Resumen

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer de próstata (CaP) constituye en el varón la segunda enfermedad maligna más frecuente, y la quinta causa de muerte por cáncer. Aunque la biopsia prostática ecodirigida sistemática (BS) continúa siendo el método de referencia para su diagnóstico, la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) se considera el mejor método de imagen en la identificación del cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs). Este avance tecnológico ha permitido desarrollar una modalidad de biopsia prostática dirigida a la lesión descrita en la resonancia (BD). Aunque se ha demostrado que esta BD es capaz de detectar CaP, no hay consenso del beneficio de la adición de una BS de 12 cilindros durante la realización de la BD.

**OBJETIVOS:** Evaluar la tasa diagnóstica del esquema de BD junto a una BS, tanto en el CaP como en el CaPcs, en pacientes con al menos una biopsia prostática previa negativa y una persistente sospecha de cáncer de próstata; así como evaluar el beneficio en la adición de la BS a la BD, expresado como la tasa diagnóstica de CaP, CaPcs y CaP no clínicamente significativo (CaPnocs), así como la afectación en la lateralidad. Los objetivos secundarios pretenden comparar la proporción de cilindros positivos entre la BS y BD; evaluar la relación entre la clasificación PIRADS, CaP/CaPcs y Gleason/ISUP; y estudiar los factores predictivos previos a la biopsia para un resultado anatomopatológico positivo para CaP y realizar un modelo predictivo con nomograma.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Análisis retrospectivo de un registro con inclusión prospectiva de 363 pacientes sin antecedentes previos de CaP, con al menos una biopsia de próstata ecodirigida previa negativa y persistente sospecha de CaP por elevación de PSA, que presentaron una o más áreas sospechosas en la RMmp (PIRADS 3,4 o 5). A estos se les realizó una BD por un sistema de navegación virtual junto a una BS de 12 cilindros en el Hospital Universitario Ramón y Cajal en el periodo entre noviembre de 2014 a enero de 2021. Se estudiará la comparación de la proporción de CaP y CaPcs entre la BD y BS mediante el Test de Chi cuadrado. La comparación de la proporción de los cilindros positivos para cada modalidad de biopsia se realizará con el test de Student para datos pareados. La relación entre PIRADS, CaP e ISUP se estudiará con el test Chi cuadrado. Se diseñará un nomograma para predecir el CaP tanto en la BD junto a la BS. Para ello se estudian las variables predictivas mediante un análisis multivariante. Se empleará un modelo de regresión logística binaria como análisis estadístico, y se calculará el AUC para evaluar la precisión del mismo.

**RESULTADOS:** de los 363 pacientes a los que se les realizó una BD junto a una BS, 216 fueron diagnosticados de CaP, un 59,5%. De los 216 pacientes diagnosticados de CaP, 199 (el 92,1%) presentaron un CaPcs. Del total de los pacientes del estudio, el 54,8% presentaron un CaPcs. La adición de la BS a la BD, supuso un aumento del diagnóstico de CaP, CaPcs y CaPnocs del 8,5%, 6,9% y 2,2% respectivamente. En 32 de los 174 pacientes diagnosticados de CaP por la BD (18,4%), la BS supuso una modificación de la lateralidad del CaP respecto a la localización del área sospechosa de la RMmp.

Se obtuvieron un total de 6.172 cilindros, 1.816 cilindros correspondían a la BD y 4.356 cilindros correspondían a la BS. La media de cilindros positivos fue de 2,9 y 2,4 para la BD y BS respectivamente. Proporcionalmente, el número de cilindros positivos fue del 62,4% de la BD frente al 13,0% de la BS,  $p < 0,001$ . Esta proporción también aumenta conforme aumenta el PIRADS. Conforme aumenta el PIRADS (3, 4 y 5), aumenta de forma significativa la proporción de cilindros positivos (34,5%, 62,8% y 69,5%, respectivamente), la proporción de CaP (19,0%, 44,2% y 85,3%, respectivamente), la proporción de CaPcs (15,9%, 42,9% y 83,2%, respectivamente) y la proporción de ISUP 4 o 5 (4,2%, 23,3% y 32,1%, respectivamente).

El modelo predictivo propuesto incluyó las variables edad, PSAD, zona atípica (zona central o estroma fibromuscular anterior) y PIRADS, presenta un AUC de 0,91, con una sensibilidad del 82,5%, especificidad del 87,4%, un valor predictivo positivo del 87,6% y un valor predictivo negativo del 82,2%; y clasifica correctamente al 84,9% de los pacientes.

**CONCLUSIONES:** La BD asociada a la BS presenta una tasa diagnóstica de CaP y CaPcs del 59,5% y 54,8%, respectivamente. La adición de una BS de 12 cilindros a una BD supone un incremento de la tasa diagnóstica de CaP en un 8,5% y de la tasa de CaPcs en un 6,9% a expensas de aumentar colateralmente la tasa de CaPnocs en un 2,2%. Esta adición altera la lateralidad en el 14,4% de los casos de CaP, pudiendo modificar el tratamiento de elección en el 31,0% de los pacientes con CaP. Respecto a los objetivos secundarios, el número de cilindros positivos de la BD (62,4%) es mayor al de la BS (13,0%), así como la proporción de afectación tumoral media de la BD (43,6%) respecto a la BS (15,8%). La clasificación PIRADS se ha asociado con el CaP, el CaPcs, el ISUP, el número de cilindros afectados y la proporción de afectación tumoral por cilindro. El modelo predictivo presenta un AUC de 0,91 y clasifica correctamente al 84,9% de los pacientes.



## Abstract

**BACKGROUND:** Prostate cancer (PCa) represents the second most frequent malignant disease in men, and the fifth cause of death from cancer. Although systematic ultrasound-guided biopsy (SB) continues to be the reference method for its diagnosis, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is considered the best imaging method for the identification of clinically significant prostate cancer (csPCa). This technological advance has enabled the development of a prostate biopsy modality, the targeted MRI guided biopsy MRI (TB). It has been shown that this TB is capable of detecting PCa, there is no consensus on the benefit of adding a 12-core BS during TB performance.

**OBJECTIVES:** To evaluate the diagnostic rate of TB combined with SB in PCa and csPCa in patients with at least one previous negative prostate biopsy and a persistent suspicion of prostate cancer. Furthermore, to analyze the benefit of adding BS to TB, expressed as PCa, csPCa and non-clinically significant PCa (nocsPCa) detection rate, as well as the affectation in laterality. Secondary objectives aim to compare the proportion of positive cores between the SB and TB; evaluate the relationship between the PIRADS classification, PCa/csPCa and Gleason/ISUP; and to study the predictive factors prior to the biopsy for a positive anatomopathological result for PCa and to carry out a predictive model with a nomogram.

**METHOD:** Retrospective analysis of 363 patients, prospectively enrolled, with no previous history of PCa, at least one previous negative ultrasound-guided biopsy, persistently elevated PSA and at least one suspected area in the mpMRI (PIRADS 3, 4 or 5). Patients underwent a TB by a virtual navigation system in addition to a 12-cores SB. The biopsy was performed at the Ramón y Cajal University Hospital in the period between November 2014 and January 2021. The comparison of the PCa and csPCa detection rate between TB and SB will be studied using the Chi-square test. The comparison of the proportion of positive cores for each biopsy modality will be performed with the Student test. The relationship between PIRADS, PCa and ISUP will be studied with the Chi-square test. A nomogram will be generated to predict PCa in TB and concurrent SB. The predictive variables are studied by means of a multivariate analysis. In this study, a binary logistic regression model was used as statistical analysis and AUC was calculated to evaluate the precision of the model.

**RESULTS:** out of 363 biopsied patients (TB combined with SB), 216 were diagnosed with PCa, 59.5%. Out of these 216 patients diagnosed with PCa, 199 (92.1%) presented csPCa. Of all the subjects in the study, 54.8% presented PCa. The addition of SB to the TB led to an increase in the diagnosis of PCa, csPCa and nocsPCa of 8.5%, 6.9% and 2.2%, respectively. In 32 of the 174 patients diagnosed with CaP by BD (18.4%), BS alters the laterality of CaP with respect to the location of the area suspected of mPRM.

A total of 6,172 cores have been taken; 1,816 cores correspond to the TB and 4,356 cores correspond to the SB. The average number of positive cores was 2.9 and 2.4 for the TB and SB, respectively. Proportionally, the number of positive cores was 62.4% of the TB compared to 13.0% of the SB,  $p < 0.001$ . This proportion also increases as the PIRADS increases. As the PIRADS increases (3, 4 and 5), the proportion of positive cores increases significantly (34.5%, 62.8% and 69.5%, respectively), PCa detection rate (19.0%, 44.2% and 85.3%, respectively), csPCa detection rate (15.9%, 42.9% and 83.2%, respectively) and the proportion of ISUP 4 or 5 (4.2%, 23.3% and 32.1%, respectively).

The proposed predictive model included the variables: age, DPSA, atypical zone (central zone or anterior fibromuscular stroma) and PIRADS. It presents an AUC of 0.91, with a sensitivity of 82.5%, a specificity of 87.4%, a value positive predictive value of 87.6% and a negative predictive value of 82.2%; and correctly classifies 84.9% of patients.

**CONCLUSIONS:** TB associated with SB presents a PCa and csPCa detection rate of 59.5% and 54.8%, respectively. The addition of a 12-cores SB to a TB means an increase in the PCa detection rate of 8.5% and an increase in the csPCa detection rate of 6.9%, at the expense of increasing of nocsPCa detection rate of 2.2%. This addition alters laterality in 14.4% of PCa cases, and may change the treatment of choice in 31.0% of patients. Regarding the secondary objectives, the number of positive cores of the TB (62.4%) is greater than that of the SB (13.0%), as well as the proportion of mean tumor involvement per core of the TB (43.6%). compared to SB (15.8%). The PIRADS classification has been associated with PCa, csCaP, ISUP, the number of affected cores and the proportion of tumor involvement per core. The predictive model presents an AUC of 0.91 and correctly classifies 84.9% of the patients.



## Índice

Índice de figuras .....	6
Índice de tablas .....	11
Abreviaturas y acrónimos .....	14
1. Introducción .....	17
1.1. Datos epidemiológicos .....	17
1.1.1. Epidemiología del cáncer .....	17
1.1.2. Epidemiología del cáncer de próstata .....	18
1.2. Etiología del CaP .....	22
1.2.1. Edad .....	23
1.2.2. Antecedentes familiares, étnicos y genéticos .....	23
1.2.3. Factores de riesgo .....	23
1.3. Signos clínicos y analíticos del cáncer de próstata .....	25
1.3.1. Tacto rectal .....	25
1.3.2. Volumen prostático .....	26
1.3.3. Antígeno específico de la próstata .....	26
1.3.4. Variantes del PSA .....	27
1.3.5. Nuevas moléculas y combinación de las mismas .....	28
1.4. Ecografía prostática y biopsia ecodirigida .....	29
1.4.1. Evolución histórica de la ecografía transrectal .....	29
1.4.2. Hallazgos en ecografía prostática transrectal .....	31
1.4.3. Evolución histórica de la biopsia prostática ecodirigida .....	32
1.4.4. Biopsia sextante lateral .....	33
1.4.5. Biopsia extendida o ampliada .....	34
1.4.6. Biopsia de saturación .....	35
1.4.7. Biopsias sucesivas .....	36
1.4.8. Biopsia transrectal vs transperineal .....	36
1.5. Resonancia magnética multiparamétrica .....	38
1.5.1. Principios físicos de la resonancia magnética .....	38
1.5.2. Evolución histórica de la resonancia magnética multiparamétrica en el cáncer .....	40
1.5.3. El equipo de resonancia magnética multiparamétrica .....	42
1.5.4. Pruebas de imagen y estandarización de resultados .....	43
1.5.5. Cáncer de próstata y resonancia magnética, la clasificación PIRADS .....	46

1.6.	Biopsia prostática dirigida a la lesión de la RMmp.....	60
1.6.1.	Biopsia in bore.....	60
1.6.2.	Biopsia dirigida por un SNV .....	61
1.6.3.	Biopsia cognitiva.....	67
1.7.	Anatomía de la próstata .....	69
1.7.1.	Distribución zonal macroscópica de la próstata .....	69
1.7.2.	Mapa sectorial de la próstata en la RMmp .....	71
1.7.3.	Distribución anatómica del cáncer de próstata .....	73
1.8.	Histología del cáncer de próstata.....	74
1.8.1.	Cilindros prostáticos.....	74
1.8.2.	Clasificación de Gleason .....	75
1.8.3.	Clasificación ISUP 2014 Y 2018.....	78
1.8.4.	Cáncer de próstata clínicamente no significativo .....	79
1.9.	Planteamiento del problema .....	80
1.9.1.	Variabilidad de las recomendaciones en el esquema de biopsia.....	80
1.9.2.	Falta de estudios de la rentabilidad diagnóstica de la biopsia dirigida como biopsia sucesiva.....	81
1.9.3.	Falta de consenso en el procedimiento de biopsia dirigida a la lesión.....	81
1.9.4.	Estudio de la rentabilidad diagnóstica entre los cilindros de la BD y BS.....	82
1.9.5.	Estudio de la relación entre CaP y PIRADS .....	82
1.9.6.	Factores predictivos .....	82
2.	Hipótesis y Objetivos.....	84
2.1	Hipótesis.....	84
2.2	Objetivos .....	85
2.2.1	Objetivos primarios .....	85
2.2.2	Objetivos secundarios .....	85
3.	Material y método.....	87
3.1.	Diseño del estudio.....	87
3.2.	Población a estudio .....	88
3.2.1.	Marco del estudio .....	88
3.2.2.	Definición de la población diana .....	89
3.2.3.	Definición de la población elegible .....	89
3.3.	Muestra y reclutamiento.....	91
3.3.1.	Tipo de muestreo y reclutamiento.....	91

3.3.2.	Determinación del tamaño muestral .....	91
3.3.3.	Marco temporal del reclutamiento.....	93
3.4.	Rutina del estudio y procedimiento de biopsia .....	94
3.4.1.	Decisión para realizar una biopsia dirigida más una biopsia sistemática .....	94
3.4.2.	RMmp de próstata .....	94
3.4.3.	Sistemática prebiopsia .....	95
3.4.4.	Sistemática el día de la biopsia .....	96
3.4.5.	Procedimiento de la biopsia.....	96
3.4.6.	Descripción de los esquemas de biopsia.....	99
3.4.7.	Procesamiento de las muestras para su remisión al Servicio de Anatomía Patológica.....	99
3.4.8.	Valoración complicaciones.....	99
3.5.	Criterios para Cáncer de próstata .....	100
3.5.1.	Cáncer de próstata global .....	100
3.5.2.	Cáncer de próstata clínicamente significativo .....	100
3.6.	Variables del estudio .....	100
3.6.1.	Variables demográficas .....	100
3.6.2.	Variables clínicas .....	101
3.6.3.	Variables de la biopsia.....	102
3.6.3.1.	Variables de la biopsia sistemática .....	102
3.6.3.2.	Variables de la biopsia dirigida.....	102
3.6.4.	Variables anatomopatológicas.....	103
3.6.4.1.	Variables de la biopsia sistemática .....	103
3.6.4.2.	Variables de la biopsia dirigida.....	104
3.7.	Análisis estadístico .....	105
3.7.1.	Estadística descriptiva .....	105
3.7.2.	Estadística analítica .....	105
3.8.	Procedimientos éticos.....	106
3.8.1.	Autorización del comité ético .....	106
4.	Resultados .....	108
4.1.	Tasa diagnóstica de la BD más una BS .....	110
4.1.1.	Tasa diagnóstica de la BS más BS en el CaP .....	110
4.1.2.	Tasa diagnóstica de la BD más BS en el CaPcs .....	110
4.2.	Tasa diagnóstica de la BD y adición de la BS .....	110

4.2.1.	Tasa diagnóstica de la BD en el CaP .....	110
4.2.2.	Tasa diagnóstica de la BD en el CaPcs .....	111
4.3.	Adición de la BS a la BD .....	111
4.3.1.	Adición de la BS a la BD en el CaP .....	111
4.3.2.	Adición de la BS a la BD en el CaPcs .....	112
4.3.3.	Cambio en la lateralidad en la adición de la BS a la BD .....	112
4.4.	Estudio de los cilindros.....	113
4.4.1.	Estudio de los cilindros en la BS y BD.....	113
4.4.2.	Estudio de los cilindros según la clasificación PIRADS v2.1.....	114
4.5.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaP.....	115
4.5.1.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaP .....	115
4.5.2.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaPcs.....	116
4.5.3.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y la clasificación ISUP .....	117
4.6.	Análisis multivariante.....	119
5.	Discusión .....	126
5.1.	Marco conceptual del estudio.....	126
5.2.	Tasa diagnóstica de la Biopsia Dirigida más la Biopsia sistemática .....	133
5.2.1.	Comparativa de la tasa de CaP en biopsia dirigida más una biopsia sistemática, entre el presente estudio y los estudios de referencia.....	135
5.2.2.	Comparativa de la tasa de CaPcs en biopsia dirigida más una biopsia sistemática, entre el presente estudio y los artículos de referencia .....	138
5.3.	Tasa diagnóstica de la Biopsia Dirigida y Biopsia Sistemática e impacto de la adición de la Biopsia Sistemática a la Biopsia Dirigida .....	142
5.3.1.	Tasa de CaP y CaPcs en Biopsia Dirigida y Biopsia Sistemática .....	143
5.3.2.	Diferencias en la tasa de CaP, CaPcs y CaPnocs en Biopsia Dirigida y Biopsia Sistemática .....	145
5.3.3.	Adición de la Biopsia Sistemática a la Biopsia Dirigida .....	150
5.3.4.	Modificación de la lateralidad con la adición de la Biopsia Sistemática a la Biopsia Dirigida.....	153
5.4.	Estudio de los cilindros.....	156
5.4.1.	Estudio de los cilindros en la Biopsia Sistemática y Biopsia Dirigida .....	156
5.4.2.	Estudio de los cilindros según la clasificación PIRADS v2.1.....	161
5.5.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1, CaP/CaPcs, ISUP y número y proporción de afectación de los cilindros.....	162
5.5.1.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaP/CaPcs .....	162

5.5.2.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el grupo de grado ISUP.....	167
5.5.3.	Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y los cilindros positivos .....	168
5.6.	Análisis univariante, multivariante y nomograma .....	168
5.7.	Limitaciones y puntos fuertes del estudio .....	172
6.	CONCLUSIONES .....	175
6.1.	Conclusiones respecto a los objetivos primarios .....	175
6.2.	Conclusiones respecto a los objetivos secundarios .....	176
7.	ANEXOS .....	178
	Anexo 1. Consentimiento informado para la biopsia.....	178
	Anexo 2. Preparación prebiopsia .....	179
	Anexo 3. Aprobación del Comité de Ética del HURyC.....	180
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	184

## Índice de figuras

Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer y enfermedad cardiovascular en menores de 85 años (Gráfico A) y mayores de 85 años (Gráfico B) en Reino Unido en el periodo de 1975 a 2002.

Fuente: Stewards y cols

Figura 2. Incidencia de cáncer en hombres (Gráfico A) y en ambos sexos (Gráfico B). Fuente:

Global Cancer Statistics 2020. A Cancer of Journal for Clinicians

Figura 3. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en hombres, tipo tumoral, en 2021. Fuente: Red Española de Registro de Cáncer

Figura 4. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en ambos sexos, tipo tumoral, en 2021. Fuente: Red Española de Registro de Cáncer

Figura 5. Mortalidad por cáncer en hombres (Gráfico A) y en ambos sexos (Gráfico B). Fuente:

Global Cancer Statistics 2020. A Cancer of Journal for Clinicians

Figura 6. Tasa de mortalidad anual en por cada 100.000 varones entre 1980 a 2007. APC:

Annual porcentage change. Fuente: Larrañaga y cols

Figura 7. El somatoscopio de Howry, Bliss, Posakony y Cushman. Posakony es el paciente de la derecha, y la imagen de su riñón se visualiza en la pantalla (círculo rojo) del somatoscopio.

Fuente: sección de Medicina de la revista Life Magazine® en 1954

Figura 8. Fotografía A: Ecógrafo transrectal para visualización de la glándula prostática, desarrollado por Watanabe en 1967. Fotografía B: Primera imagen pública de la glándula prostática. Fuente: <https://oncohemakey.com>

Figura 9. Esquema de primera biopsia de próstata reglada, descrita por Hodge

Figura 10. Esquema de la biopsia sextante lateral, descrita por Stamey y cols

Figura 11. Esquema de biopsia extendida, descrita por Eskew y cols

Figura 12. Esquema de biopsia extendida, descrita por Steward y Colsen, comúnmente denominada hoy en día como biopsia de saturación

Figura 13. El momento magnético nuclear, explicado por el momento angular (flecha azul) y el momento magnético (flecha blanca). Fuente: <https://radiodiagnosticando.com/2016/06/13/rm-introduccion-a-conceptos-basicos-definicion-de-spin>

Figura 14. Magnetización longitudinal de unos átomos tras ser expuestos a un campo magnético. Fuente: <https://radiodiagnosticando.com/2016/06/13/rm-introduccion-a-conceptos-basicos-definicion-de-spin>

Figura 15. Principio físico de la Resonancia Magnética. Exposición de los núcleos de hidrógeno a un campo magnético. Exposición de los núcleos de hidrógeno a un pulso de radiofrecuencia y su posterior relajación. Fuente: <https://www.khanacademy.org/test-prep/mcat/physical-processes/proton-nuclear-magnetic-resonance/a/magnetic-resonance-imaging-mri>

Figura 16. Fotografía Raymond Damadian posando con su equipo de Resonancia Magnética. Fuente: Fonan Corporation

Figura 17. Componentes de un equipo de resonancia magnética. Fuente: HowStuffWorks, 2008

Figura 18. Disposición de los electroimanes en el equipo de resonancia magnética. Fuente: <https://www.slideshare.net/VinayakKodur/mri-in-neonates>

Figura 19. Anatomía prostática normal en corte axial, secuencia ponderada en T1

Figura 20. Anatomía en corte coaxial. Imagen ponderada en T2. A: área nodular hipointensa en ZP (Flecha roja). Lesión circunscrita, homogénea, hipointensa, confinada a la próstata y <1,5 cm en su mayor dimensión corresponde con un PIRADS 4. B: área mal delimitada e hipointensa en la ZT (Flecha azul). Nódulo lenticular o no circunscrito, homogéneo, moderadamente hipointenso y >1,5 cm en su mayor dimensión corresponde con un PIRADS 5

Figura 21. CaP en ZT. A: La secuencia en DWI muestra un foco hiperintenso en la ZT izquierda (flecha naranja). B: El mapa CDA muestra valores bajos, traducido por un foco hipointenso (flecha amarilla). Para ambas imágenes: Lesión focal marcadamente hiperintenso en DWI y marcadamente hipointenso en ADC de valor b alto; <1,5 cm en la mayor dimensión, corresponde con PIRADS 4

Figura 22. Estudio de imágenes de RMmp ponderadas en DCE. A. Captación de contraste en la ZP del lóbulo derecho, visualizándose un área hiperintensa (flecha grande). A tener en cuenta la captación de contraste de las arterias femorales (flechas pequeñas). B. Estudio en DCE en escala a color

Figura 23. Imagen axial ponderada en T2 (A) y espectroscopia (B). Espectro patológico con elevación de la colina y descenso del citrato correspondiente a la lesión hipointensa de la ZP, cociente colina/citrato 2,41

Figura 24. Imagen ponderada en T2 de un sistema de biopsia in bore tomando in situ muestras de una lesión sospechosa en la zona periférica izquierda de la próstata

Figura 25. Fusión de imágenes utilizando un Sistema de navegación virtual. Una vez fusionadas las imágenes, tomando como referencia estructuras que se visualicen en ambas, se marcan con círculos las áreas sospechosas en la RMmp, que automáticamente se marcan sobre la imagen de la ecografía.

Figura 26. Sistema RVS Hitachi. Equipo de Ecografía. Fuente: <https://www.hitachi.eu/en>

Figura 27. El sistema Artemis. Fuente: <https://www.innomedius.com/urology/artemis/>

Figura 28. Equipo de UroNav. Fuente: <https://www.usa.philips.com>

Figura 29. Biopsia dirigida mediante un SNV, acceso transperineal. La figura de la derecha es la RMmp y la izquierda la ecografía, en plano axial. La lesión sospechosa se muestra con un círculo, que muestra el proceso de biopsiado con la aguja

Figura 30. Anatomía zonal de la próstata dibujada y presentada por McNeal. Corte coronal; c: zona central; p: zona periférica; ud: uretra distal; veru montanum: zona reticular; zona transicional, sombreada en gris. Fuente: McNeal

Figura 31. Mapa sectorial de la próstata en la RMmp. Fuente: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Pi-RADS/PIRADS-V2-1.pdf?la=en>

Figura 32. Gradación de Gleason, imagen original publicada por Gleason en 1977, clasificándose de arriba abajo, los patrones histológicos de 1 a 5. Fuente: The Veteran`s Administration Cooperative Urologic Research Group

Figura 33. Patrón Gleason 3 en la pieza de prostatectomía. A. Imagen x10, glándulas pequeñas y bien formadas pero pierden la arquitectura normal. B. Imagen x20, pérdida del nucléolo.

Figura 34. Patrón Gleason 4 en la pieza de prostatectomía, donde se evidencian glándulas desestructuradas y una glándula glomeruloide.

Figura 35. Patrón Gleason 5 en la pieza de prostatectomía, con zonas de patrón cribiforme con necrosis central (flecha azul) y zonas de patrón sólido (flecha roja)

Figura 36 Esquema del estudio

Figura 37. Áreas Sanitarias de la Comunidad de Madrid. Fuente: página web. [www.comunidad.madrid](http://www.comunidad.madrid)

Figura 38. Distritos municipales que conforman la Gerencia Sanitaria del Área 4

Figura 39. Fórmula para el cálculo del tamaño muestral en el estudio de contraste de hipótesis en los que se comparan dos proporciones

Figura 40. Fórmula clásica de Freeman para el cálculo del tamaño muestral, siendo n es el número de sujetos necesarios y k el número de variables independientes

Figura 41. Brazo articulado Stepper Micro-Touch® (BK Medical) con montura a mesa

Figura 42. Generador magnético

Figura 43. A la derecha, la pistola inventariable Magnum® biopsy instrument (Bardcare, USA), a la izquierda, sus correspondientes agujas Magnum® needles (Cardcare, USA). La aguja de biopsia de 18 G es la rosa. Fuente: [www.bardcare.com/clinicians/products/view-products/prostate-biopsy/magnum-instrument](http://www.bardcare.com/clinicians/products/view-products/prostate-biopsy/magnum-instrument)

Figura 44. Esquema del resultado de la biopsia dirigida más una biopsia sistemática

Figura 45. Esquema del resultado de la biopsia dirigida

Figura 46. Número y proporción de pacientes con y sin CaP según la clasificación PIRADS

Figura 47. Número y proporción de pacientes con y sin CaPcs según la clasificación PIRADS

Figura 48. Número de pacientes con CaP que presentan un CaPcs y un CaPnocs respecto a la clasificación PIRADS

Figura 49. Asociación entre la clasificación PIRADS y el grado ISUP

Figura 50. Asociación entre el grado ISUP y la clasificación PIRADS

Figura 51. Calibración del modelo con el test Hosmer-Lemeshow

Figura 52. Curva ROC del modelo predictivo

Figura 53. Nomograma del modelo predictivo

Figura 54. Curva ROC de las variables y del modelo predictivo

Figura 55. Fórmula logarítmica para calcular el riesgo de CaP en los pacientes con biopsia previa negativa que se han realizado una RMmp de próstata

Figura 56. Proporción de CaP de los estudios de referencia y del presente estudio, ordenado de forma ascendente

Figura 57. Proporción de CaPcs de los estudios de referencia y del presente estudio, ordenado de forma ascendente

Figura 58. Proporción de CaP y CaPcs de los estudios de referencia y del presente estudio, ordenado de forma ascendente

Figura 59. Tasa diagnóstica de CaP y CaPcs para la biopsia dirigida y biopsia sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio

Figura 60. Tasa de CaP de la biopsia dirigida y sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio. Clasificación de estudios de menor a mayor tasa de CaP de la biopsia dirigida más biopsia sistemática

Figura 61. Tasa de CaPcs de la biopsia dirigida y sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio

Figura 62. Tasa CaPnocs de la biopsia dirigida y sistemática de los artículos de referencia y del presente estudio

Figura 63. Valor añadido de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida en cuanto a tasa de CaP, presentado como proporción de CaP diagnosticado únicamente por la biopsia sistemática

Figura 64. Valor añadido de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida en cuanto a tasa de CaPcs y CaPnocs de los estudios de referencia y en el presente estudio, presentado como la proporción de CaPcs y CaPnocs diagnosticado únicamente por la biopsia sistemática

Figura 65. Comparativa de la proporción de cilindros positivos en la biopsia dirigida y en la biopsia sistemática

Figura 66. Esquema de obtención de cilindros en la biopsia sistemática y biopsia dirigida a la lesión

Figura 67. Proporción de cilindros positivos de los pacientes biopsiados en biopsia sistemática y biopsia dirigida en los estudios de referencia y en el presente estudio

Figura 68. Comparativa de la proporción de afectación tumoral en los cilindros positivos de la biopsia dirigida y biopsia sistemática

Figura 69. Esquema de la proporción de afectación tumoral durante la obtención de cilindros en la biopsia sistemática y biopsia dirigida a la lesión

Figura 70. En PIRADS 3. Proporción diagnóstica de CaP y CaPcs en la biopsia dirigida, biopsia sistemática con biopsia dirigida negativa y en la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida

Figura 71. En PIRADS 4. Proporción diagnóstica de CaP y CaPcs en la biopsia dirigida, biopsia sistemática con biopsia dirigida negativa y en la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida

Figura 72. En PIRADS 5. Proporción diagnóstica de CaP y CaPcs en la biopsia dirigida, biopsia sistemática con biopsia dirigida negativa y en la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida

## Índice de tablas

Tabla 1. Nomograma de Viena

Tabla 2. Categorías de evaluación BIRADS

Tabla 3. Diferencias entre la versión PIRADS v1 y PIRADS v2

Tabla 4. Clasificación PIRADS V2/V2.1

Tabla 5. Parámetros de adquisición del protocolo de RMmp en el equipo de 1,5 T. Fuente: <https://www.acr.org>

Tabla 6. Ventajas e inconvenientes de las distintas secuencias de la RMmp. Fuente: <https://www.acr.org>

Tabla 7. Sistema de puntuación de la zona periférica, la secuencia dominante depende de DWI. Fuente: <https://www.acr.org>

Tabla 8. Sistema de puntuación de la zona central, la secuencia dominante depende de T2. Fuente: <https://www.acr.org>

Tabla 9. Sistema de puntuación en T2 para la zona periférica y zona transicional. Fuente: <https://www.acr.org>

Tabla 10. Sistema de puntuación en DWI para la zona periférica o zona transicional. Fuente: <https://www.acr.org>

Tabla 11. Sistema de puntuación en DCE para la zona periférica o zona transicional. Fuente: <https://www.acr.org>

Tabla 12. Ventajas y limitaciones de los principales sistemas de fusión de RMmp y ecografía. Fuente: Rodríguez-Patrón y cols.

Tabla 13. Tasa de CaP y CaPcs de artículos representativos en biopsia in bore, biopsia dirigida por un SNV y biopsia cognitiva. El rango representa el valor más bajo y más alto en la proporción de biopsias positivas para CaP y CaPcs en dichos artículos.

Tabla 14. Resumen de las características positivas y negativas de cada uno de los tipos de biopsia

Tabla 15. Relación entre Grupos de Grado, Puntuación de Gleason y Patrón de Gleason

Tabla 16. Cálculo de los valores de  $Z\alpha$  y  $Z\beta$

Tabla 17. Características clínicas de la población del estudio

Tabla 18. Características de las áreas sospechosas descritas por la RMmp

- Tabla 19. Tabla de contingencia, biopsia dirigida frente a biopsia sistemática en el CaP
- Tabla 20. Tabla de contingencia, biopsia dirigida frente a biopsia sistemática en el CaPcs
- Tabla 21. Modificación de la lateralidad del cáncer de próstata que produce la biopsia sistemática sobre la localización del área sospechosa en la RMmp, en pacientes con área sospechosa positiva para CaP, negativa y el total
- Tabla 22. Localización del CaP, CaPcs y CaPnocs diagnosticado por la BS respecto al CaP diagnosticado por la BD
- Tabla 23. Características de los cilindros biopsiados según la modalidad de biopsia
- Tabla 24. Características de los cilindros biopsiados según la clasificación PIRADS
- Tabla 25. Proporción de CaP según la clasificación PIRADS
- Tabla 26. Proporción de CaPcs según la clasificación PIRADS
- Tabla 27. Probabilidad de que el CaP sea CaPcs según la clasificación PIRADS
- Tabla 28. Número y proporción de pacientes con CaP según la clasificación PIRADS y el grado ISUP
- Tabla 29. Odds ratio de las variables incluidas en el análisis multivariante
- Tabla 30. Valor del área bajo la curva ROC de las variables del modelo predictivo y del modelo
- Tabla 31. Estudios de referencia y del presente estudio. Año de publicación, metodología, tamaño muestral, tipo de biopsia y periodo de inclusión
- Tabla 32. Datos demográficos de los estudios de referencia y del presente estudio
- Tabla 33. Tipo de equipo de RM, número de áreas sospechosas totales, tipo de fusión de imágenes, acceso de biopsia, número de cilindros de la biopsia sistemática y número de cilindros por área sospechosa de los estudios de referencia. La última fila muestra los resultados del presente estudio
- Tabla 34. Criterios de CaPcs de los estudios de referencia.
- Tabla 35. Número y tasa diagnóstica de CaP, CaPcs y la proporción de CaPcs/CaP de los estudios de referencia y del presente estudio
- Tabla 36. Número y proporción de CaP en la biopsia dirigida y biopsia sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio
- Tabla 37. Número y proporción de CaPcs en la biopsia dirigida y biopsia sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio

Tabla 38. Diferencia en la tasa de CaP, CaPcs y CaPnocs entre la biopsia dirigida y la sistémica

Tabla 39. Número de CaPnocs que se supone la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida a la lesión por cada CaPcs que añade esta adición

Tabla 40. Tasa de CaP y CaPcs desglosado por PIRADS en los artículos de la literatura con pacientes mixtos y pacientes sin biopsia previa

## Abreviaturas y acrónimos

### 5

5-ARI  
Inhibidor de la 5 alfa reductasa

### A

AAS  
Ácido acetil salicílico  
AEU  
Asociación Española de Urología  
AQT  
Alfa 1 antitripsina  
ASAP  
Proliferación microglandular atípica  
AUA  
American Urology Association  
AUC  
Area under the curve ROC

### B

BD  
Biopsia dirigida a la lesión  
BEp  
Biopsia ecodirigida de próstata  
BP  
Biopsia previa  
BPN  
Biopsia previa negativa  
BPP  
Biopsia previa positiva  
BS  
Biopsia Sistemática

### C

CaP  
Cáncer de próstata  
CaPcs  
Cáncer de próstata clínicamente significativo  
CaPnocs  
Cáncer de próstata clínicamente no significativo  
Cc  
Centrimetros cúbicos  
CDA  
Coeficiente de difusión aparente  
CHC  
Carcinoma hepatocelular

### D

DCE  
Dynamic contrast enhanced  
DE  
Desviación estándar  
DWI  
Diffusion weighted imaging

### E

EAU  
European Association of Urology  
E  
Especificidad  
EMA  
Agencia Europea del Medicamento  
ER  
Estudios de referencia  
ESMO  
European Society for Medical Oncology  
ESUR  
European Society for Urogenital Radiology

### F

FSE  
Fast spin eco  
FSN  
Fibrosis sistémica nefrogénica

### G

GG  
grupos de grado

### H

HG-PIN  
Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado  
HBP  
Hipertrofia benigna de próstata  
HURyC  
Hospital Universitario Ramón y Cajal

### I

IC  
Intervalo de confianza  
IC95%  
Intervalo de confianza al 95%

IMC

Índice de masa corporal

ISUP

International Society of Urological Pathology

## M

MM

Momento magnético

MMN

Momento magnético nuclear

## N

NCCN

National Comprehensive Cancer Network

## O

OMS

Organización Mundial de la Salud

OR

Odds ratio

## P

PSA

Antígeno prostático específico

PSAC

Cociente de PSA

PSAD

Densidad de PSA

PSAL

PSA libre

## R

RM

Resonancia magnética

RMmp

Resonancia magnética multiparamétrica

RI

Rango intercuartílico

RR

Riesgo relativo

RSR

Relación señal/ruido

R2

Coefficiente de determinación

## S

S

Sensibilidad

SNV

Sistema de navegación virtual

START

Standards of Reporting for MRI-targeted biopsy Studies

## T

T

Tesla

TC

Tomografía computerizada

TR

Tacto rectal

TrR

Transrectal

TrP

Transperineal

## V

VA

Vigilancia activa

VP

Volumen prostático

VPN

Valor predictivo negativo

VPP

Valor predictivo positivo

## Z

ZC

Zona central

ZP

Zona periférica

ZT

Zona transicional

# INTRODUCCIÓN

---

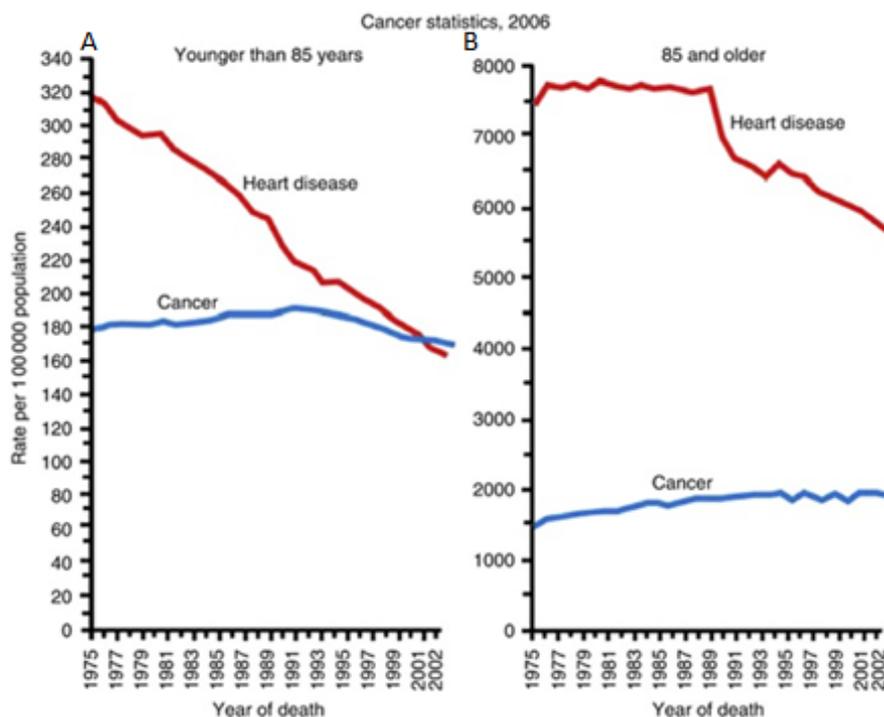
## 1. Introducción

### 1.1. Datos epidemiológicos

#### 1.1.1. Epidemiología del cáncer

El cáncer constituye uno de los principales problemas de salud en los países desarrollados. Desde principios del siglo XX, la principal causa de mortalidad en Estados Unidos fue la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Sin embargo, a partir del 2012 el cáncer superó a la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte en la población hispanoamericana e isleña del pacífico. Como muestran la Figura 1, si se analizan las causas de mortalidad por grupos de edad, este cambio se hace más evidente en pacientes menores de 85 años<sup>2</sup>.

Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer y enfermedad cardiovascular en menores de 85 años (Gráfico A) y mayores de 85 años (Gráfico B) en Reino Unido en el periodo de 1975 a 2002. Fuente: Stewards y cols<sup>3</sup>.



A nivel nacional, en el año 2020 los tumores más frecuentemente diagnosticados fueron el cáncer de colon, seguido del cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), cáncer de pulmón, mama y vejiga<sup>4</sup>.

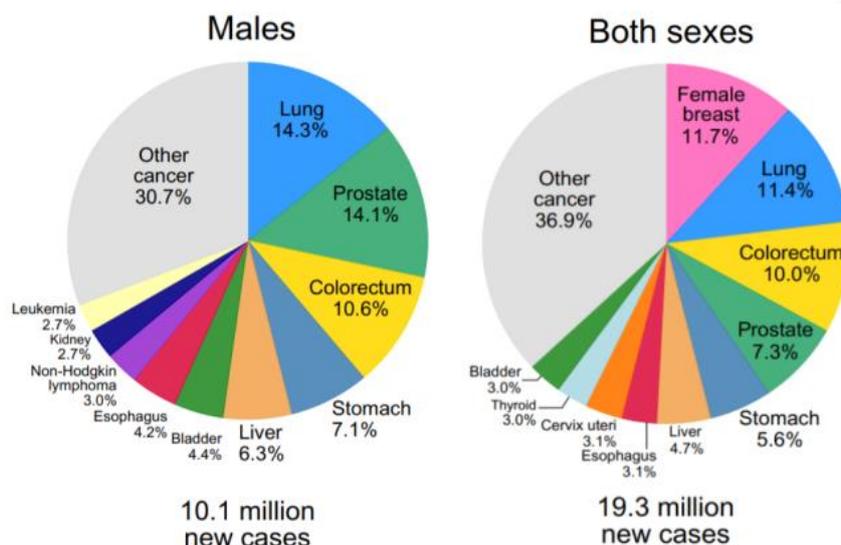
En cuanto a mortalidad en el cáncer, después de años de un aumento sostenido en los dos primeros tercios de siglo XX, la tasa de mortalidad comenzó a estabilizarse en los años ochenta, para disminuir a principios de los años noventa, tanto en hombres como en mujeres<sup>1</sup>.

### 1.1.2. Epidemiología del cáncer de próstata

#### 1.1.2.1. Incidencia y prevalencia del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es un problema sanitario a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló el proyecto GLOBOCAN en 2008, que posteriormente se actualizó en 2012 y 2020<sup>5</sup>. Este proyecto señalaba que el CaP representa, a nivel mundial, la segunda enfermedad maligna más frecuente en varones (incidencia del 14,1%, 1.141.259 casos/año) y la tercera enfermedad maligna más frecuente en ambos sexos (incidencia del 7,3%). La Figura 2 presenta mediante gráficos circulares, la incidencia de cáncer en hombres y en ambos sexos.

Figura 2. Incidencia de cáncer en hombres (Gráfico A) y en ambos sexos (Gráfico B). Fuente: Global Cancer Statistics. Cancer of Journal for Clinicians 2021<sup>5</sup>.



Para el año 2030, se estima un incremento de 1,7 millones de nuevos casos de CaP en todo el mundo y 499.000 nuevas muertes<sup>6</sup>.

La incidencia del CaP presenta una gran variabilidad geográfica. En los países con mayor desarrollo socio-económico (Europa Occidental, Escandinavia, América del Norte y Oceanía), constituye la neoplasia no cutánea maligna más frecuente en el varón, con un incremento en su incidencia y una disminución de la mortalidad paralelamente<sup>7</sup>. Todo ello es debido al aumento de la esperanza de vida, la utilización del PSA, la mejora y extensión de los métodos diagnósticos por imagen y al cambio de paradigma en la toma de biopsias prostáticas.

También se ha demostrado un aumento en la incidencia del CaP en países en vías de desarrollo. Esto es debido a que los factores de riesgo establecidos para el CaP son la edad avanzada, antecedentes familiares de enfermedad, polimorfismos genéticos y la raza negra<sup>8</sup>. Aparte del envejecimiento de la población y los otros factores de riesgo del CaP, su incidencia se ha incrementado en estos países debido a que han adoptado estilos de vida asociados con el cáncer, particularmente el tabaco y la obesidad.

A nivel nacional, La incidencia del CaP en 2012 era de 21,7 casos por cada 100.000 habitantes, estimándose una prevalencia de 31,4 casos por cada 100.000 habitantes<sup>8</sup>.

En el año 2012, la Asociación Española de Urología (AEU)<sup>9</sup>, en un intento de estudiar la incidencia real del CaP, publicó los resultados del primer Registro Nacional de Cáncer de Próstata realizado en España<sup>10</sup>. Se diseñó un estudio epidemiológico multicéntrico de ámbito nacional, con la colaboración directa del Hospital Universitario Ramón y Cajal, centro donde se desarrolla el presente estudio. La finalidad del estudio fue recoger la totalidad de nuevos casos diagnosticados de CaP en el año 2010, reclutando una cohorte de al menos el 20% de la población española. Se diagnosticaron 4.087 nuevos casos de CaP en el 21,8% de la población reclutada, por lo que se estimó un total de 19.107 casos diagnosticados en España. La tasa de incidencia estimada estandarizada a la población española en el 2010 fue de 82,27 por 100.000 varones. La edad media al diagnóstico fue de 69 años. El 90% de los nuevos diagnósticos presentaba enfermedad localizada, siendo un 37,5% tumores de riesgo bajo, el 23,1% de riesgo intermedio y el 28,6% de riesgo alto, según la clasificación de D'Amico<sup>11</sup>.

Actualmente, la Red Española de Registros de Cáncer<sup>12</sup>, estima para 2021 al CaP como el cáncer más incidente en hombres (35.674 casos al año, Figura 3) y como segundo cáncer más incidente en ambos sexos, superado por el cáncer de colorrectal si se cataloga como un único tipo de cáncer. La figura 4 muestra la incidencia de cáncer en ambos sexos en España en 2021, separando el cáncer de colon del cáncer de recto.

Figura 3. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en hombres, tipo tumoral, en 2021. Tomado de Red Española de Registro de Cáncer<sup>12</sup>

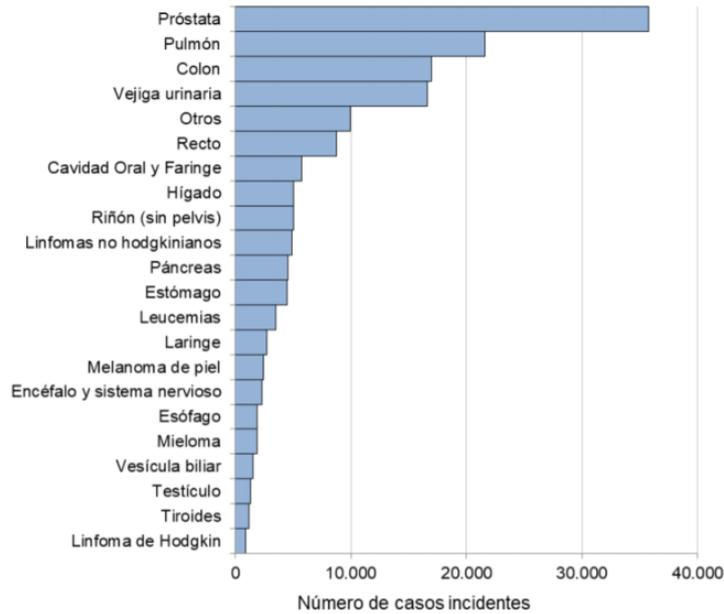
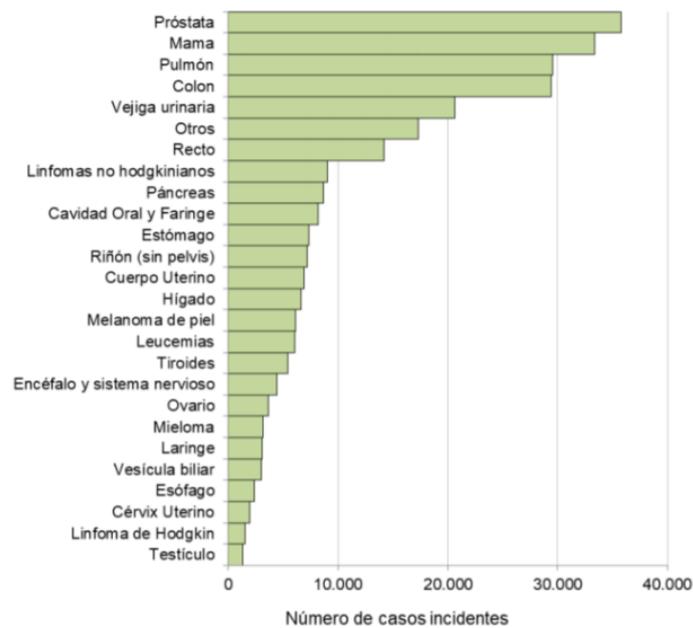


Figura 4. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España en ambos sexos, tipo tumoral, en 2021. Fuente: Red Española de Registro de Cáncer<sup>12</sup>. En esta tabla se presenta por separado la incidencia del cáncer de recto y la del cáncer de colon.

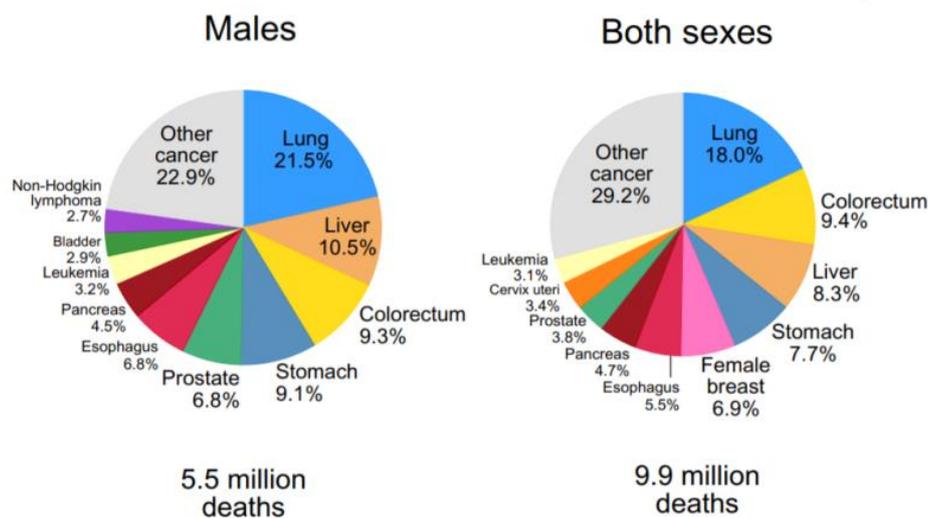


### 1.1.2.2. Mortalidad del cáncer de próstata

En cuanto a mortalidad por CaP hay menos variabilidad por regiones. La tasa de mortalidad más alta se encuentra en el Caribe (29.3 por 100.000 varones); mientras que la más baja se encuentra en Asia (3.9 por 100.000 varones)<sup>7</sup>. En el periodo de 2001 a 2010, las tasas de mortalidad por cáncer (pulmón, próstata y colorrectal) disminuyeron en todos los grupos étnicos y raciales. Entre el 2-14% de hombres diagnosticados de CaP localizado, murieron por cáncer en cualquier grupo de edad y comorbilidad. Aquellos hombres diagnosticados de CaP con metástasis tenían una alta probabilidad de morir por su cáncer (>54%) independientemente de su edad o comorbilidades<sup>7</sup>.

A nivel mundial, según los datos de GLOBOCAN 2020<sup>4</sup>, el CaP es la quinta causa de muerte por cáncer en varones (Mortalidad 6,8%, 375.304 muertes/año) y la octava causa de muerte por cáncer en ambos sexos (Mortalidad 3,8%). La Figura 5 presenta la mortalidad en hombres y en ambos sexos.

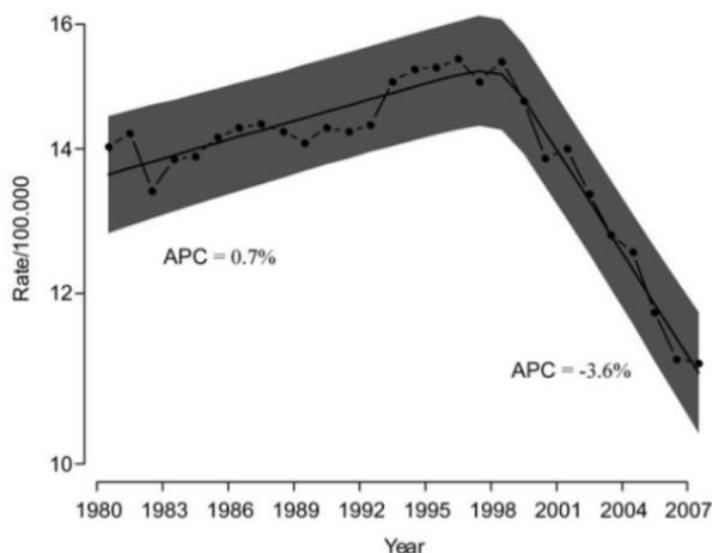
Figura 5. Mortalidad por cáncer en hombres (Gráfico A) y en ambos sexos (Gráfico B).  
Fuente: Global Cancer Statistics 2020. A Cancer of Journal for Clinicians<sup>4</sup>



El Centro Nacional de Epidemiología perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, en el marco del proyecto “Ariadna”<sup>13</sup>, presentó los resultados nacionales de mortalidad por cáncer de 2018, exponiendo que el CaP fue el cuarto tumor con mayor mortalidad en la población general, con 5.831 éxitus. Ajustando la mortalidad por sexos, en el año 2018, el CaP ocupó el tercer lugar en cuanto a mortalidad por tumores en varones, por detrás del cáncer de pulmón y de colon<sup>4</sup>. Tal y como se visualiza en el Figura 6, los

cambios en la mortalidad en España siguen un patrón bimodal, con un periodo ascendente hasta 1998, con incrementos anuales del 2,1% y un descenso del 2,7% anual en la última década, suponiendo una disminución global del 1.3% en los últimos 25 años<sup>14</sup>.

Figura 6. Tasa de mortalidad anual en por cada 100.000 varones entre 1980 a 2007. APC: Annual percentage change. Fuente: Larrañaga y cols<sup>15</sup>



Esta disminución de la mortalidad podría ser debida a la realización de una detección precoz o cribado oportunista de CaP en la población<sup>16</sup>, aunque hay estudios que no han conseguido demostrar beneficio en el cribado en la población española en términos de mortalidad, a pesar del seguimiento a más de 15 años<sup>17</sup>. Otros estudios justifican el descenso de la mortalidad en el CaP en las últimas décadas gracias a la mejora en el acceso a los centros hospitalarios<sup>16</sup> y a la selección de pacientes a la hora de seleccionar aquellos que se benefician de un tratamiento activo<sup>18</sup>.

## 1.2. Etiología del CaP

Gracias a los estudios poblacionales y demográficos, se ha demostrado una asociación entre incidencia y agresividad del CaP con factores como la edad o con rasgos étnicos específicos. La investigación genómica ha objetivado la asociación entre la herencia genética y el riesgo de CaP. No obstante, además de estas condiciones innatas del individuo, existen múltiples factores de riesgo, hábitos o conductas que implican un mayor riesgo o agresividad del CaP.

### 1.2.1. Edad

La edad es el principal determinante para desarrollar CaP. Una revisión sistemática de estudios de autopsias en pacientes que fallecieron por otras causas concluyó que la prevalencia de CaP a la edad <30 años era del 5% (IC 95%: 3-8%), con un incremento del riesgo (Odds Ratio (OR)) de 1,7 (1,6-1,8) por década, hasta alcanzar una prevalencia del 59% (48-71%) en mayores de 79 años<sup>19</sup>.

### 1.2.2. Antecedentes familiares, étnicos y genéticos

Los antecedentes familiares, raciales y étnicos, se asocian a una mayor incidencia de CaP, lo que sugiere una predisposición genética<sup>20,21</sup>.

En un estudio sueco<sup>22</sup> realizado en hombres con antecedentes familiares de CaP, la probabilidad de presentar CaP de alto riesgo a los 65 años fue del 11,4%, frente al riesgo del 1,4% en la población general de esa edad. Los varones con un único familiar de primer grado diagnosticado con CaP tienen un riesgo relativo (RR) de 1,8 de presentar CaP, mientras que los hombres con un padre y hermano, o dos hermanos diagnosticados de CaP, el RR asciende a un 5,5 y 7,7 respectivamente<sup>23</sup>. Dada esta diferencia, se define al CaP hereditario, como aquel paciente diagnosticado de CaP que presente tres o más familiares afectados, o al menos dos familiares con un inicio temprano del CaP (menores de 55 años)<sup>21</sup>. Se estima que el 9% de los casos de CaP son hereditarios, asociándose a un inicio de la enfermedad de seis a siete años antes que en la población general, sin diferencias ni en la agresividad ni en el curso clínico de la enfermedad<sup>21,24</sup>.

Los varones de ascendencia africana presentan un curso de la enfermedad más agresivo<sup>25</sup>, habiéndose identificado un *loci* específico para CaP en los cromosomas 13q34 y 22q12<sup>26</sup>. También se han hallado mutaciones de la línea germinal en genes como BRCA1 / 2 y HOXB13, asociados a un mayor riesgo de CaP<sup>27</sup>.

### 1.2.3. Factores de riesgo

Se han descrito varios factores exógenos o ambientales asociados al CaP, o que favorecen la progresión del CaP latente al clínico<sup>28</sup>. Sin embargo, actualmente no existen intervenciones preventivas efectivas en el ámbito clínico. A continuación, se describen los más relevantes:

- Síndrome metabólico: Aunque existen distintas definiciones para este síndrome, todas ellas presentan unos factores comunes que, coexistiendo en un individuo, aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca. Para Blanc-Lapierre y

cols<sup>28</sup>, en su estudio sobre la asociación entre CaP y síndrome metabólico, los factores son la hipertensión, el aumento en el nivel de lípidos, el incremento en los valores de glucosa sanguínea y el exceso de grasa corporal alrededor de la cintura. Sanchís-Bonet y cols<sup>29</sup> realizaron un estudio sobre 1.319 pacientes sometidos a una biopsia prostática donde se comparó el impacto del síndrome metabólico sobre el riesgo de presentar CaP y cómo influye en su agresividad. Dicho estudio concluyó que se encontró un mayor porcentaje de síndrome metabólico entre los pacientes con CaP frente a los pacientes sin CaP (25% frente a 18%;  $p = 0,002$ ); que el síndrome metabólico se comportó como factor predictivo independiente de presentar un Gleason en la pieza  $\geq 7$  ( $p < 0,001$ , OR: 3,6) o un estadio de la pieza  $\geq pT2c$  ( $p < 0,001$  OR: 3,2); y que el síndrome metabólico fue capaz de predecir de forma independiente una mayor tasa de recidivas bioquímicas ( $p = 0,03$  OR: 1,7).

Por otro lado, otro estudio<sup>30</sup> demostró que los pacientes con hipertensión ( $p = 0.035$ ) o la circunferencia abdominal  $>102$  cm ( $p = 0.007$ ) de forma aislada, presentan un riesgo significativamente mayor de CaP.

Respecto a la asociación entre obesidad y CaP, dentro del estudio REDUCE<sup>31</sup>, mediante análisis multivariante, analizó esta asociación según la agresividad del CaP y concluyó que la obesidad se asocia con un menor riesgo de CaP de bajo grado (OR: 0.79,  $p = 0.01$ ), con un mayor riesgo de presentar un CaP de alto grado (OR: 1.28,  $p = 0.042$ ).

Un reciente trabajo también realizado por Sanchís-Bonet y cols<sup>32</sup>, dirigido específicamente a estudiar cómo influye la obesidad en la detección de CaP, se clasificó a los pacientes biopsiados en tres grupos según su índice de masa corporal (IMC) (IMC  $<25$  Kg/m<sup>2</sup>, IMC 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup> e IMC  $>30$  Kg/m<sup>2</sup>). El estudio concluyó que la precisión del PSA en detectar CaP mejora conforme se cambia a un grupo de IMC superior (0,52; 0,58 y 0,62; respectivamente ( $p=0,001$ ). El estudio se realizó con un modelo predictivo (PSA y tacto rectal) donde la adición del IMC mejoraba el área bajo la curva ROC (AUC) de 0,60 a 0,63.

- Diabetes y metformina: los pacientes diabéticos en tratamiento con metformina presentan un menor riesgo de CaP respecto a los que nunca la tomaron (OR ajustado: 0,84; IC del 95%: 0,74-0,96)<sup>33</sup>.

- Testosterona: los hombres con niveles bajos de testosterona libre (al menos un 10% por debajo del límite normal) presentan un menor riesgo de CaP (OR: 0,77)<sup>34</sup>. Sin embargo, varones hipogonádicos en tratamiento con suplementos de testosterona no presentan un mayor riesgo de CaP<sup>35</sup>. Aunque a priori el tratamiento con inhibidores de la 5 alfa reductasa (5-ARI) posee el potencial de

prevenir o retrasar el desarrollo de CaP de bajo grado, ninguno de los 5-ARI disponibles ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la quimioprevención<sup>35</sup>.

- Tabaquismo: El tabaquismo es otro factor de riesgo que se asocia con un mayor riesgo de muerte por CaP (RR 1.24; IC 95%: 1.18-1.31)<sup>36</sup>.

### 1.3. Signos clínicos y analíticos del cáncer de próstata

Al igual que la mayoría de patología oncológica, la presentación clínica del CaP en su estadio organoconfinado es silente, es decir, el paciente no presenta unos signos o síntomas que hagan sospechar a priori esta entidad. Una vez que el paciente presenta signos clínicos como un tacto rectal positivo, hematuria, retención aguda de orina, dolor óseo o pérdida de peso, el cuadro es sugestivo de patología localmente avanzada o metastásica. Debido que la supervivencia al CaP depende de un diagnóstico temprano que ayude a la valoración de un tratamiento acertado, se han desarrollado herramientas que ayudan a detectar el CaP en las etapas más tempranas. Gracias a ellas, la forma más frecuente de presentación del CaP es asintomática.

#### 1.3.1. Tacto rectal

El tacto rectal (TR) es una técnica habitual en las consultas externas de Urología y es el principal método de exploración prostática. Este debe describir su sensibilidad, tamaño, consistencia, superficie, límites y movilidad. El 18% de CaP son detectados por alteraciones del tacto rectal, independiente de los niveles de PSA<sup>37</sup>. Un tacto rectal alterado siempre es indicación de biopsia y se asocia con mayor riesgo de CaP de alto riesgo<sup>38</sup>.

Como elemento de estadificación de enfermedad local (estadio clínico T), presenta una sensibilidad (S) del 52% y una especificidad (E) del 81%<sup>4</sup>. Además, el valor predictivo positivo (VPP) de un tacto sospechoso, junto con un PSA elevado, detectó un 48,6 % de CaP comparado con el 22,4% si el TR es normal<sup>38</sup>.

El TR permite predecir el estadiaje local del tumor hasta en el 50% de las ocasiones, sin embargo, presenta una infraestadificación del 50% y una supraestadificación del 20%<sup>39</sup>. Otra importante limitación del TR es la subjetividad del mismo, planteando el problema de la reproductibilidad de la exploración<sup>40</sup>.

### 1.3.2. Volumen prostático

Existe una relación inversamente proporcional entre el volumen prostático (VP) y el riesgo de presentar un CaP. Un estudio en el que se analizaron 7.127 biopsias prostáticas dividió a los pacientes en dos grupos según el VP. Los pacientes con un VP de 20 centímetros cúbicos (cc) presentaron una tasa diagnóstica de CaP del 67,2%, frente a la tasa diagnóstica del 19,7% en los pacientes con una próstata mayor de 50cc. Esta diferencia en la detección de CaP fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). Pueden plantearse dos explicaciones: o el número de muestras es insuficiente en próstatas mayores, o realmente estas próstatas mayores tienen menos cáncer y el PSA deriva de la hipertrofia benigna de próstata (HPB) que incrementa su tamaño<sup>41</sup>.

### 1.3.3. Antígeno específico de la próstata

El Antígeno específico de la próstata (PSA) es una glicoproteína que se libera de forma libre (PSAL) desde las células epiteliales de los acinos y ductos prostáticos al eyaculado. En estado activo provoca la lisis de la seminogelina, una proteína causante de la disolución del coágulo seminal. En la circulación sistémica lo encontramos el 85% fijado a la  $\alpha 1$ -antiquimotripsina (AQT), o a la  $\alpha 2$ -macroglobulina, y el 15% de forma libre. La célula prostática maligna puede sintetizar AQT y liberar hacia la sangre el complejo PSA-AQT, con lo que la forma PSAL en los pacientes con CaP se encuentra disminuido<sup>42</sup>.

Desde la aparición del PSA en la década de los 70 y, posteriormente, su generalización en la práctica clínica habitual, el PSA ha revolucionado el diagnóstico de CaP<sup>43</sup>. El PSA es un marcador órgano específico, no un marcador cáncer específico, por lo que se pueden encontrar niveles elevados de PSA en patología benigna como en la HBP<sup>44</sup> o durante una prostatitis aguda<sup>44-46</sup>. También se puede elevar tras la eyaculación<sup>47</sup> o tras una manipulación prostática, por ejemplo tras un masaje prostático<sup>48</sup>, una biopsia de próstata<sup>49,50</sup> o una resección transuretral de próstata<sup>50</sup>. Además, se puede encontrar una cifra elevada de PSA en lesiones benignas o malignas de mama, ya que estos tejidos pueden sintetizar proteínas similares al PSA<sup>51</sup>. El PSA se encuentra en sangre en varones sanos, y dado su valor en un parámetro continuo, la probabilidad de presentar un CaP es más alta conforme aumentan los niveles sanguíneos. No obstante, existen pacientes con CaP a pesar de presentar niveles bajos de PSA en suero<sup>52</sup>. El PSA se ha utilizado en la práctica clínica habitual para el cribado, diagnóstico y seguimiento del CaP<sup>18</sup>.

Para un nivel de 4.0 ng/ml, el PSA presenta una S del 21% con una E del 91% para cualquier CaP. Para la detección de CaP de alto riesgo, la S es del 51%<sup>53</sup>. El bajo VPP (25%) que el PSA presenta en niveles de 4 a 10 ng/ml conlleva realizar un número

innecesario de biopsias ecodirigidas de próstata (BEp), conllevando su sobreindicación<sup>54</sup>. Además, no hay un valor de PSA que permita descartar la presencia de CaP (los niveles de PSA entre 1,1 y 2,0ng/ml presentan un riesgo de CaP del 17%)<sup>54</sup>.

El desarrollo e implementación de las variantes del PSA total y las nuevas moléculas como herramientas en el diagnóstico, pronóstico o seguimiento del CaP se han llevado a cabo como medio para suplir las limitaciones que presenta el PSA como herramienta en el CaP.

#### 1.3.4. Variantes del PSA

A partir del valor de PSA total, se han desarrollado otros parámetros para definir el riesgo de CaP en pacientes sanos, o la evolución clínica de los pacientes previamente diagnosticados de CaP:

- Densidad de PSA (PSAD): se calcula dividiendo el PSA entre el VP. A mayor PSAD, mayor es la probabilidad de que el CaP sea clínicamente significativo<sup>55</sup>. Valores de PSAD mayores de 0,15 ng/ml/cc deberían de ser considerados a la hora de indicar una biopsia de próstata.
- Cinética de PSA: presenta un uso limitado en el diagnóstico; sin embargo, presenta valor como papel pronóstico<sup>55</sup>:
  - o Velocidad de PSA: aumento anual absoluto del PSA en suero (ng/ml/año)<sup>56</sup>. Puede sugerir CaP una velocidad mayor a 0,75 ng/ml/año para valores de PSA entre 4 a 10 ng/ml.
  - o Tiempo de duplicación del PSA: mide el aumento exponencial del PSA sérico a lo largo del tiempo<sup>57</sup>.
- Cociente PSA (PSAC): se calcula dividiendo el PSAL entre el PSA total en suero y presenta un valor entre 0 a 1. La utilidad del PSAC se encuentra en aquellos casos en los que el valor del PSA sérico total se encuentra entre 4 a 10 ng/ml. En estos casos, si el PSAC es  $> 0,1$ , sugiere que esa elevación del PSA es debido a patología prostática benigna, y si el PSAC es  $< 0,1$ , sugiere que la elevación del PSA es secundaria a patología prostática maligna<sup>58</sup>.

Como variable independiente, el PSA es mejor predictor de CaP que el TR o la ecografía transrectal<sup>54</sup>.

### 1.3.5. Nuevas moléculas y combinación de las mismas

- ProPSA: Es un precursor inactivo del PSAL. A diferencia del PSA, El proPSA se expresa casi exclusivamente en la zona periférica prostática, lugar donde se desarrollan la mayoría de CaP<sup>59</sup>. El índice PHI es un modelo matemático que incorpora al PSA total, PSAI y proPSA; y se ha desarrollado para pacientes con niveles de PSA entre 2-10 ng/ml. La puntuación obtenida mejora significativamente la E clínica del PSA, permitiendo disminuir el número de BEp innecesarias. Tanto proPSA como el índice de PHI pueden facilitar la indicación de una 2ª biopsia<sup>60</sup>. El proPSA puede ayudar a identificar a aquellos hombres en situación de riesgo incluidos en el protocolo de vigilancia activa (VA), debido a que a mayor nivel de proPSA sérico al diagnóstico del CaP, mayor es la probabilidad de que el paciente presente progresión clínica<sup>61</sup>.
- PCA3: El gen DD3PCA3 se localiza en el cromosoma 9q21-22 y se transcribe exclusivamente en tejido prostático, presentando una sobreexpresión en la mayoría de los tumores prostáticos<sup>62</sup>. Su expresión se detecta en orina postmasaje prostático, obteniéndose un nivel o score de PCA3 (s-PCA3)<sup>63</sup>. Se considera positivo un s-PCA3 superior o igual a 35, interpretándose como una mayor probabilidad de detectar CaP en una posterior biopsia prostática<sup>64</sup>. La sobreexpresión de este gen se considera específica de CaP, independiente del VP, presencia de HBP, el número de BEp previas o incluso del valor de PSA sérico <sup>63</sup>. Un meta-análisis, que analizó 14 artículos, atribuye al PCA3 una S de 46,9-82,3%, una E entre un 56,3-89,0%, un VPP entre 59,4-97,4% y un valor predictivo negativo (VPN) del 87,8-98,0%<sup>65</sup>.

K4 score: El 4K score combina cuatro biomarcadores específicos de la próstata: El PSA total, PSAL, PSA intacto y calicreína humana 2; junto con la edad y el TR<sup>66</sup>. El K4score permite calcular el riesgo de presentar CaP y su posible agresividad, por lo que se puede realizar antes o después de la biopsia<sup>67</sup>. Aunque algunos estudios indican la utilidad del test para evitar biopsias sucesivas, el uso en la clínica habitual no se ha extendido principalmente por el coste económico que supone el procesamiento de las muestras<sup>68,69</sup>.

## 1.4. Ecografía prostática y biopsia ecodirigida

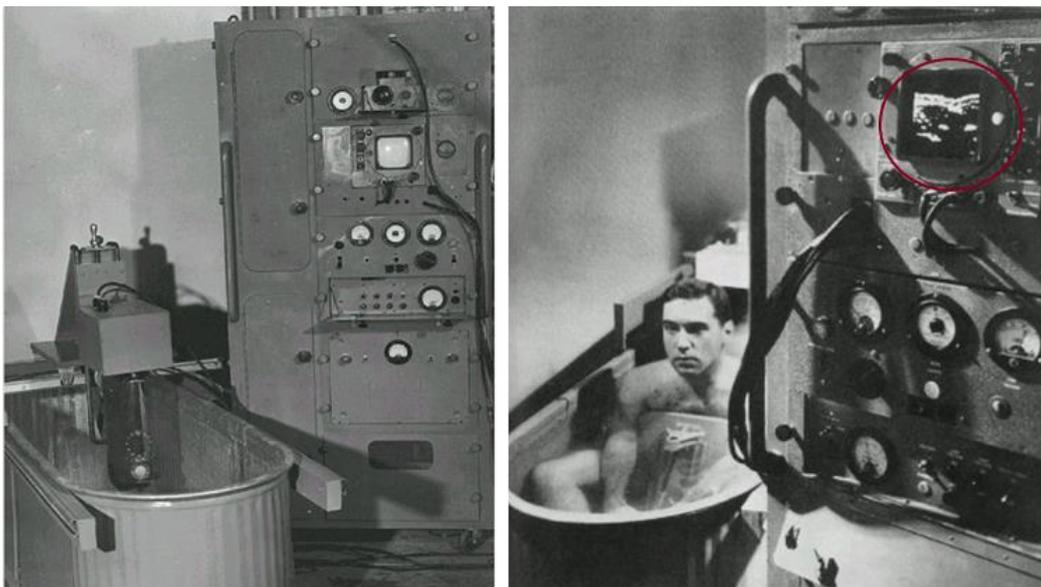
### 1.4.1. Evolución histórica de la ecografía transrectal

La ecografía se basa en el principio fundamental del efecto piezoeléctrico, descubierto en 1980 por Pierre Curie. La piezoelectricidad es un fenómeno que presentan algunos cristales con capacidad para deformarse por la acción de fuerzas internas. Estos, al ser sometidos a una energía eléctrica, producen unas oscilaciones en forma de ondas. Este fenómeno permitió a Pierre Langeven desarrollar el sonar durante la Primera Guerra Mundial<sup>70</sup>.

La aplicación en medicina no se llevó a cabo hasta los años cuarenta, cuando John Wild, un cirujano de Minnessotta, utilizó los cambios de las ondas en tejido mamario. Durante los años cincuenta en Europa, comenzaron a emplearse las ondas (modo A) en el cerebro (estudio de la desviación de la línea media) y sobre el corazón (oscilaciones de la válvula mitral)<sup>71</sup>.

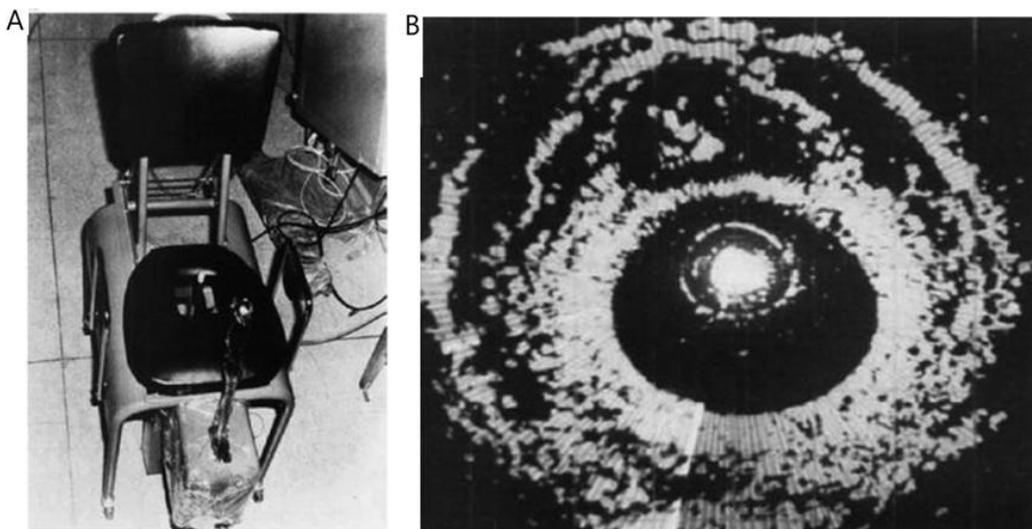
El primer equipo de ecografía bidimensional se diseñó por el norteamericano Douglas Howry en 1951. El equipo lo formaba un gran tanque de inmersión, usando un contenedor lleno de agua y con un transductor montado en un rail moviéndose horizontalmente a lo largo del rail. La figura 7 muestra equipos de ecografía de la década de los años 50.

Figura 7. El somatoscopio de Howry, Bliss, Posakony y Cushman. Posakony es el paciente de la derecha, y la imagen de su riñón se visualiza en la pantalla (círculo rojo) del somatoscopio. Fuente: sección de Medicina de la revista Life Magazine® en 1954



El primer registro ecográfico de la glándula prostática, sin valor clínico dada la mala calidad de las imágenes, fue realizado por Takahashi y Ouchi en 1961; no fue hasta 1967 cuando Watanabe obtuvo las primeras imágenes de utilidad clínica, usando un transductor de 3.5 MHz cubierto por un balón de agua, realizadas de forma transrectal<sup>72</sup>(Figura 8). A partir de los años 80, se introdujeron los escáneres transversales de escala de grises y los transductores biplano de alta frecuencia, permitiendo la visualización de la arquitectura glandular<sup>73</sup>.

Figura 8. Fotografía A: Ecógrafo transrectal para visualización de la glándula prostática, desarrollado Watanabe en 1967. Fotografía B: Primera imagen pública de la glándula prostática. Fuente: <https://oncohemakey.com>



Antes de los años 70, España gozaba de un gran desfase con respecto a EEUU<sup>74</sup>, los campos donde inicialmente se instauró fue la Cardiología, Digestivo y Urología. Uno de los pioneros de la ecografía urológica a nivel nacional fue Teodoro Mayayo Dehesa, cuando a finales de los 70 decidió importar aquella tecnología. El en aquel entonces novel ecografista, impresionado por la primera ecografía vesical donde se visualizaba una lesión pediculada, se percató de la utilidad que la técnica ecográfica presentaba para los urólogos, ya que en sus propias palabras, *“a diferencia de la radiografía o TC, (la ecografía) es una técnica dinámica que permite elaborar una estrategia quirúrgica in vivo antes de la intervención”*.

Fue entonces cuando decidió dedicar su trayectoria profesional al estudio ecográfico, realizando rotaciones externas en hospitales internacionales en busca de la tecnología más actual de su momento, culminando su trabajo con la Tesis Doctoral titulada

“Estudio ultrasonográfico del aparato urinario”, leída en la Universidad Autónoma de Madrid en 1980.

Posteriormente, el desarrollo de la imagen dinámica y la escala de grises, junto con la reducción del tamaño de los equipos, le permitió continuar con una larga carrera profesional, siempre abanderando la ecografía urológica en congresos nacionales e internacionales. También ha publicado incontables artículos en revistas nacionales e internacionales, dos monográficos en *Archivos Españoles de Urología*, libros, ponencias y la supervisión de Estudios de Doctorado enfocados al estudio ecográfico.

#### 1.4.2. Hallazgos en ecografía prostática transrectal

La ecografía transrectal de próstata de forma aislada, como prueba de imagen diagnóstica, no es útil para detectar CaP, ya que es incapaz de detectar el 60% de los tumores T3<sup>75</sup>. Actualmente ni la sonoelastografía, ni la ecografía con contraste, ni el doppler-color son útiles<sup>76</sup>. No existe superioridad en la tasa diagnóstica de la eco sobre el TR para diferenciar el estadio T2 a T3<sup>77,78</sup>. Actualmente el papel se limita a visualizar la localización de las zonas donde se quiere biopsiar, pudiendo encontrar algunos hallazgos ecográficos sugestivos de tumor.

La próstata presenta una ecogenicidad media o isoecoica, que se utiliza como patrón de referencia ecográfico, sin poder delimitar la zona central de la periférica. La lesión más frecuentemente hallada es el nódulo hipoecoico, debido a que la arquitectura glandular normal es sustituida por masas de células sin estructura que cambia la cantidad de ecos reflejados<sup>79</sup>. Aunque el nódulo suele ser único, pueden hallarse varios, e incluso, afectar a toda la zona periférica, produciendo un fenómeno de inversión de la reflectividad ecogénica entre la zona transicional y periférica. La incidencia de nódulos varía entre el 9 al 90% y depende de la frecuencia del transductor utilizado, selección de pacientes o experiencia del urólogo<sup>80</sup>. La incidencia del CaP en los nódulos también es muy variable (11-69%), dependiendo más del hallazgo en el TR o el nivel de PSA<sup>81</sup>. Respecto a la determinación de la invasión de las vesículas seminales, no existe una unanimidad de criterio para definir cuál o cuáles son los signos ecográficos de sospecha<sup>82</sup>.

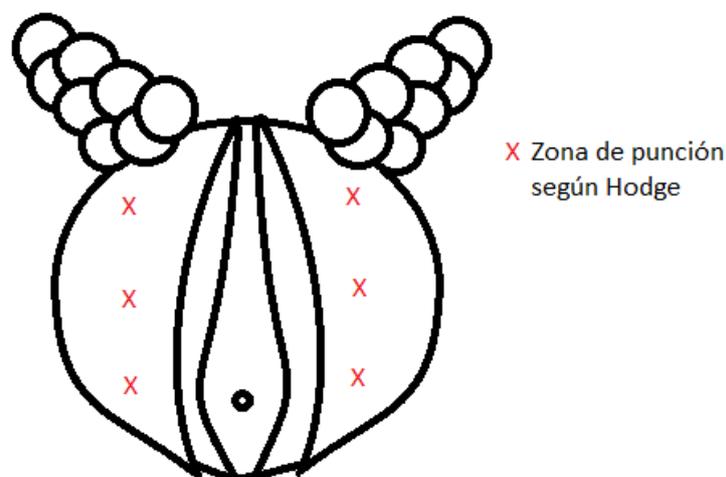
### 1.4.3. Evolución histórica de la biopsia prostática ecodirigida

La BEp es el pilar esencial del diagnóstico del CaP, adquiriendo los cilindros a través del recto (transrectal, TrR) o del periné (transperineal, TrP).

La primera biopsia transrectal digito-dirigida data de 1937, y fue realizada por Astraldi. Sin embargo, no fue hasta 1988 cuando Radge y cols<sup>83</sup> demostraron la superioridad de los dispositivos automáticos de punción frente a la aspiración con aguja. Un año después, Torp Pedersen y Lee<sup>84</sup> diseñaron y demostraron la superioridad de la BEp frente a la digito-digital.

A partir de la introducción del PSA apareció una población de pacientes con sospecha de CaP por elevación del PSA, sin evidencia de lesión en el TR y en la ecografía transrectal. Esto hizo necesaria la sistematización de la biopsia en aras de optimizar sus resultados. Hodge y cols<sup>85</sup> fueron los primeros en proponer la realización de la biopsia de forma reglada, obteniendo tres muestras de cada lóbulo prostático. Realizaron una comparación en 136 pacientes con TR positivo, tomando una biopsia dirigida al tacto más una biopsia aleatoria de 3 cilindros de cada lóbulo. Combinando ambas técnicas, diagnosticaron CaP al 62,0% de los pacientes con TR sospechoso. El 9,0% de los CaP fueron diagnosticados únicamente por la biopsia aleatoria y el 5,0% únicamente por la biopsia dirigida al nódulo. Por lo tanto, este modelo de biopsia sextante clásica presentó un incremento de la tasa diagnóstica del 9% respecto a la biopsia de la lesión palpada al TR, y ha constituido el esquema de referencia de biopsia para muchos. Este esquema de biopsia, como muestra la figura 9, se describió formando una línea parasagital en cada lóbulo, entre el margen lateral de la glándula y la línea media.

Figura 9. Esquema de primera biopsia de próstata reglada, descrita por Hodge

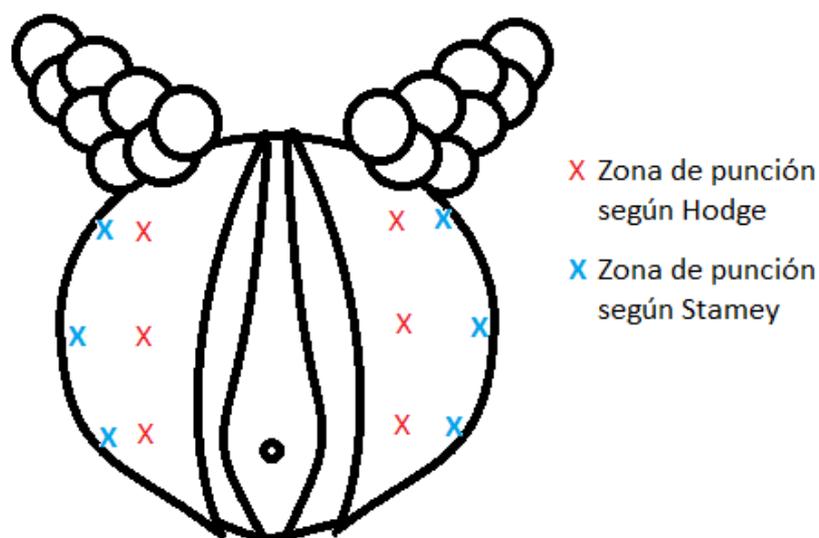


Aunque la efectividad de este esquema es elevada, en la época se publicaron estudios demostrando una incidencia de falsos negativos de la biopsia sextante clásica del 23,0%<sup>86</sup>. Otro estudio realizó una biopsia sextante a pacientes con TR negativo a los que se les realizaría una cistoprostatectomía radical por tumor vesical. El estudio concluyó que cuando solo se consideran los cilindros de la zona transicional, la sensibilidad es del 31,0%, pero si se consideran únicamente los cilindros del área periférica, la sensibilidad asciende al 83,3%<sup>87</sup>. Esto motivó la necesidad de modificar la técnica de biopsia tanto en número de cilindros como localización de los mismos.

#### 1.4.4. Biopsia sextante lateral

En 1995, Stamey y cols<sup>88</sup> propusieron modificar la localización de los cilindros recomendados en la biopsia sextante original, tal y como muestra la Figura 10. Las muestras no se toman del área medial de cada lóbulo prostático, sino que se toman en las regiones más laterales de la zona periférica (ZP), de forma que el cilindro obtenido procediera puramente de la ZP, sin incluir en la medida de lo posible zona transicional (ZT). Este cambio en el modelo de biopsia supuso un aumento en la incidencia de CaP en primera biopsia al 39,1%, y en sucesivas biopsias al 42,6%, independientemente del PSA o TR<sup>89</sup>.

Figura 10. Esquema de la biopsia sextante lateral, descrita por Stamey y cols



#### 1.4.5. Biopsia extendida o ampliada

En 1997, Epstein y cols<sup>90</sup> demostraron un infradiagnóstico de la biopsia sextante del 30%. Este estudio lo llevaron a cabo realizando una biopsia aleatoria sextante a 193 piezas de prostatectomía con lesión T1c, sin hallar lesión en el 30% de las biopsias.

Debido a que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia sextante disminuye en las próstatas de gran volumen, algunos autores, en un intento de superar esta limitación, modificaron el esquema de biopsia sextante. Esta modificación se llevó a cabo principalmente a expensas de aumentar el número de cilindros o biopsiar otras localizaciones<sup>91,92</sup>. Este concepto de biopsia se denomina extendida, e incluye esquemas de biopsia entre 8 y 20 cilindros<sup>93</sup>.

Eskew y cols describieron un esquema de biopsia, como muestra la figura 11, que dividía a la misma en 5 cuadrantes, tomando entre 13 a 18 cilindros, según el volumen prostático, adquiriendo cilindros de la ZT y ZP. En su serie presentaron una rentabilidad diagnóstica de hasta el 88%<sup>94</sup>. Levine y cols<sup>95</sup> sometieron a los pacientes a dos biopsias sextantes y concluyeron que la adición de la segunda biopsia aumentaba la rentabilidad diagnóstica en un 28%.

Figura 11. Esquema de biopsia extendida, descrita por Eskew y cols



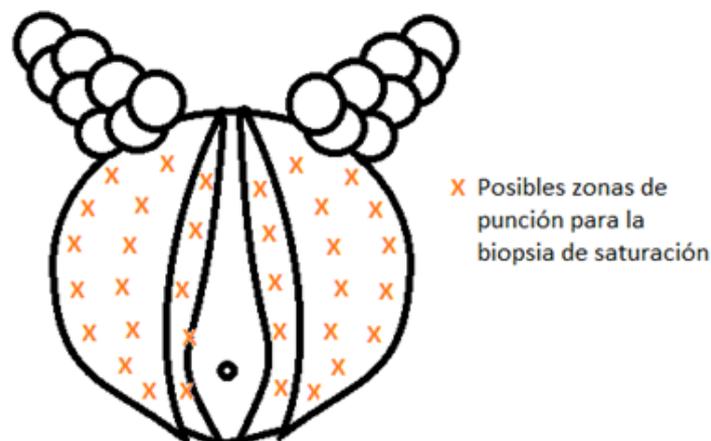
Existen múltiples esquemas de biopsia, como el de 8, 10, 11 y 12 cilindros, alcanzando una tasa diagnóstica de hasta el 96% según sus autores. Sin embargo Eichler y cols<sup>96</sup> concluyeron en un metanálisis que no se evidencia ninguna ventaja en la obtención de más de 12 cilindros.

Rodríguez-Patrón y cols<sup>97</sup> presentaron un estudio en 305 pacientes a los que se les realizó una biopsia ampliada. Se les entregó un cuestionario sobre los distintos aspectos de la prueba una vez realizada para recoger los efectos secundarios y sus complicaciones. Los autores concluyeron que el pequeño incremento diagnóstico obtenido con la biopsia ampliada no justificaba su realización como primera modalidad de biopsia, dado que transforma una prueba sencilla y bien tolerada en algo más complejo con necesidad de anestesia en un número mayor de pacientes, con mayor tiempo de realización y mayor posibilidad de complicaciones.

#### 1.4.6. Biopsia de saturación

El término de biopsia de saturación fue acuñado en 2001 por Steward y Colsen<sup>98</sup>, en un estudio en el que sometieron a una biopsia extendida de 23 cilindros de media a pacientes con biopsia sextante negativa con sospecha de CaP, como muestra la figura 12. Hoy en día se denomina biopsia de saturación a aquellas biopsias en las que se toman más de 20 cilindros, habitualmente repartidos entre la ZP, ZT y el ápex anterior. La incidencia de CaP detectada mediante la biopsia de saturación ronda el 30-43% y depende del número de cilindros tomados en las biopsias previas<sup>99</sup>. Se ha descrito un aumento de la incidencia del 38% si la técnica se realiza a través del periné<sup>100</sup>. Jones y cols<sup>101</sup> realizaron un estudio comparando la rentabilidad diagnóstica de la biopsia de 10 cilindros frente a la biopsia de saturación como primera biopsia, y concluyeron que no había diferencias significativas en la tasa diagnóstica, desaconsejándola como primera biopsia. Respecto a la biopsia de saturación en pacientes con biopsia previa negativa (BPN), la serie histórica del HURyC presenta una tasa diagnóstica del 24,3% obteniendo 22 cilindros.

Figura 12. Esquema de biopsia extendida, descrita por Steward y Colsen, comúnmente denominada hoy en día como biopsia de saturación



Aunque no hay una recomendación sólida respecto al número de cilindros a tomar en la biopsia de saturación, Delongchamps y cols<sup>102</sup> concluyeron, como Eichler y cols<sup>96</sup> en un metanálisis, que la rentabilidad diagnóstica no mejora cuando se obtienen más de 12 cilindros.

#### 1.4.7. Biopsias sucesivas

Como ya se ha descrito, la BEp TR puede presentar un infradiagnóstico del 30% de cáncer de próstata clínicamente significativo (CaPcs). En el estudio realizado por Rodríguez-Patrón y cols<sup>103,104</sup> con 6.000 pacientes en las sucesivas biopsias, el porcentaje de CaP diagnosticado va disminuyendo, no diagnosticándose tumor entre los pacientes con sexta o séptima biopsia. A pesar de ello, la rentabilidad diagnóstica se eleva desde un 41,8% de la primera biopsia hasta el 70% de la tercera biopsia. Se requieren, por tanto, mejores métodos para identificar a aquellos pacientes que puedan evitar sucesivas biopsias.

Tampoco existe en la literatura ni hay consenso que recomiende un esquema de biopsia definido para llevar a cabo la rebiopsia. Debido a que la rentabilidad diagnóstica de la biopsia ampliada es mayor, los cilindros extraídos en la rebiopsia deben ser en número mayor que en la biopsia previa, pudiendo aplicarse un patrón de biopsia extendida o una biopsia por saturación.

#### 1.4.8. Biopsia transrectal vs transperineal

Los cilindros de la BEp se pueden tomar o a través del recto, biopsia transrectal ecodirigida de próstata (BEpTrR), o a través del periné, biopsia transperineal (BEpTrP). Respecto a la tasa diagnóstica de CaP, no hay diferencias significativas cuando la toma de cilindros es aleatoria<sup>105</sup>, a excepción de los casos donde la lesión se encuentra en el ápex prostático, donde la tasa diagnóstica de la BEpTrP es un 38% mayor que la tasa diagnóstica de la BEpTrR<sup>100</sup>. La principal ventaja de la vía TrR es que ocasiona menos molestias al paciente, a expensas de un mayor riesgo de infección debido al acceso TrR. La vía TrP precisa el uso de la sedación debido al mayor dolor de las punciones a través del periné. La principal limitación de la BEpTrR es que, mediante esta técnica, resulta difícil alcanzar la zona anterior y el ápex de la próstata.

#### 1.4.9. Nomograma de Viena

Como ya se ha comentado, el diagnóstico de CaP está ligado al VP y, debido a que esta patología se puede presentar como tumor latente, hay que tener en cuenta también el factor edad para valorar el beneficio del diagnóstico de CaP en pacientes con baja esperanza de vida. Con el fin de optimizar el proceso diagnóstico, se debe ajustar el número de cilindros a la esperanza de vida y al volumen prostático.

Djavan y cols del grupo de Viena, propusieron un algoritmo matemático de decisión, así como un nomograma donde se reflejan las indicaciones de rebiopsia y el número de cilindros necesarios a tomar con el fin de diagnosticar el 90% de los CaPcs. Por lo tanto, en pacientes jóvenes con esperanza de vida larga, interesa obtener un gran número de cilindros para aumentar la probabilidad de detectar un CaP de pequeño volumen. En contraposición, en pacientes con mayor edad, se requerirá menos muestras con la intención de diagnosticar únicamente tumores grandes que sí limiten su esperanza de vida<sup>106</sup>. La tabla 1 muestra el Nomograma de Viena, como se visualiza, el número de cilindros a biopsiar depende del VP y de la edad del paciente.

Tabla 1. Nomograma de Viena

Volumen prostático (cc)	Edad (años)			
	<50	51-60	61-70	>70
0-30	8	8	8	6
31-40	12	10	8	6
41-50	14	12	10	8
51-60	16	14	12	10
61-70	18	16	14	12
>70	18	18	16	14

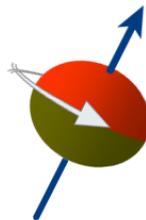
## 1.5. Resonancia magnética multiparamétrica

### 1.5.1. Principios físicos de la resonancia magnética

El principio físico en el que se basa la resonancia magnética (RM) es el momento magnético (MM). En física, el MM de un imán es la cantidad de fuerza que el imán puede ejercer sobre corrientes eléctricas. Un electrón, una molécula, un imán o un planeta tienen MM. Tanto el MM como el campo magnético pueden ser considerados como vectores con una magnitud y dirección. El MM de spin es una propiedad intrínseca o fundamental de las partículas, como la masa o la carga eléctrica<sup>107</sup>.

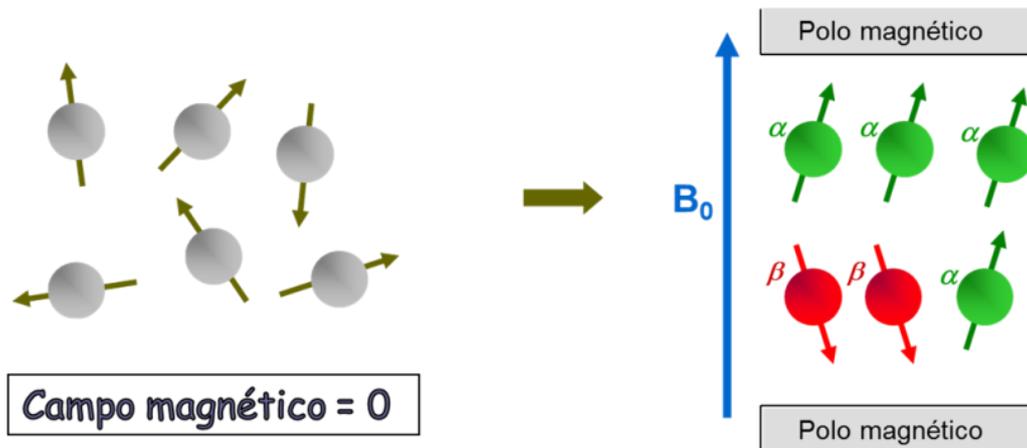
El momento magnético nuclear (MMN) es el MM que poseen los núcleos atómicos y se debe a la estructura compleja del núcleo atómico. Como muestra la figura 13, el MMN se explica tanto por el momento angular asociado a los protones orbitando en el interior del núcleo (cantidad de movimiento de la partícula respecto a un punto), como al MM (ocasionado por el movimiento del núcleo, portador de una carga eléctrica, al girar sobre sí mismo)<sup>108</sup>.

Figura 13. El momento magnético nuclear, explicado por el momento angular (flecha azul) y el momento magnético (flecha blanca). Fuente: <https://radiodiagnosticando.com>



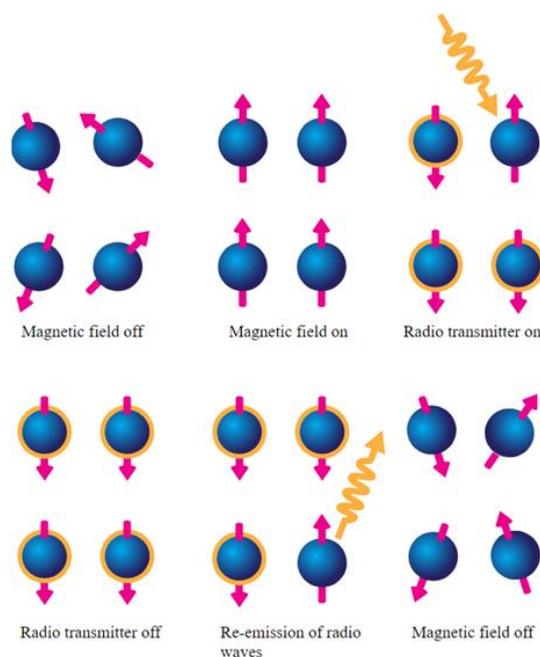
El equipo de RM utiliza campos magnéticos (imán) para alinear el MMN de los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua del cuerpo, alineándose en paralelo o antiparalelo, denominándose “magnetización longitudinal”, como muestra la Figura 14.

Figura 14. Magnetización longitudinal de unos átomos tras ser expuestos a un campo magnético. Fuente: <https://radiodiagnosticando.com>



Posteriormente se aplica un pulso de radiofrecuencia con el objetivo de voltear esa magnetización longitudinal hasta el plano transversal y así crear una “magnetización transversal”. Una vez que esa energía de radiofrecuencia cesa, los núcleos tienden a situarse de nuevo en su situación basal y liberan energía (relajación). Los tiempos de la relajación (T1 y T2) miden la lentitud o rapidez de cómo se recuperan los núcleos resonantes al ser perturbados por las ondas de radiofrecuencia. Este principio se muestra en la figura 15.

Figura 15. Principio físico de la Resonancia Magnética. Exposición de los núcleos de hidrógeno a un campo magnético. Exposición de los núcleos de hidrógeno a un pulso de radiofrecuencia y su posterior relajación. Fuente: <https://www.khanacademy.org>



La secuencia T1 mide el tiempo necesario para que los protones de hidrógeno que han sido rotados 180° fuera de su campo magnético retornen a su plano de equilibrio (tiempo de relajación longitudinal). La secuencia T2 mide el tiempo necesario para que los protones se relajen de su dirección transversal (Tiempo de relajación transversal)<sup>109</sup>.

#### 1.5.2. Evolución histórica de la resonancia magnética multiparamétrica en el cáncer

La RM ha producido una revolución en la medicina. En su historia se mezclan matemáticos, físicos, químicos, ingenieros y médicos que desarrollaron conceptos sin una relación aparente ni una utilidad inmediata, aunando elementos muy diversos. Una intrincada red de personajes que participaron en descubrimientos sin aparente relación en diferentes campos y, sobre todo, sin una utilidad inmediata para la época, se articulan hoy produciendo una revolución médica<sup>110</sup>.

El matemático francés Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830) publicó en 1822 su obra “Théorie analytique de la chaleur”. En esta obra, Fourier intentó demostrar que cualquier función diferenciable puede ser expandida en una serie trigonométrica<sup>111</sup>. Este paso, aparentemente irrelevante para la medicina en su época, es esencial tanto en la tomografía computarizada (TC) como en la RM. Sin embargo, no fue hasta 1938, cuando el físico estadounidense Isidor Isaac Rabi (1898-1988) desarrolló las técnicas de haces moleculares, y constituyó la primera medición del MM del protón. En este momento nació la RM, pero Rabi la denominó Espectroscopia de Radiofrecuencia<sup>112</sup>. Recibió en 1944 el premio Nobel de Física por este importante avance.

El enfoque médico de los estudios comenzó en 1955 con el médico Eric Odeblad y el fisiólogo Gunnar Lindstrom<sup>113</sup>, cuando obtuvieron espectros del protón de eritrocitos, músculo e hígado de ratas y fluidos humanos. Sin embargo, no fue hasta 1971 cuando Raymond V. Damadian publicó en Science bajo el título “Tumor detection by nuclear magnetic resonance”<sup>114</sup>, donde propuso: “*Las medidas de resonancia spin-eco pueden ser usadas como un método para discriminar entre tumores malignos y tejido normal*”. El estudio se realizó en ratas, pero lo corroboró en 1984 con tejido humano.

Damadian construyó su primer tomógrafo de RM de cuerpo entero en 1970, como muestra la Figura 16, y publicó su descubrimiento en la revista Science (Science 1971, 171; 1151). En el artículo describió que agregando campos magnéticos adicionales al campo principal, y obteniendo un conjunto de proyecciones de la distribución de la señal de dos tubos de prueba (conteniendo agua normal dentro de un contenedor de agua deuterada, 2H<sub>2</sub>O), se podía reconstruir una imagen por medio de retroproyección filtrada similar al TC<sup>115</sup>. Posteriormente, en 1977, Peter Mansfield y

Paul Lauterbur publicaron la primera imagen seccional de un dedo humano<sup>116</sup>, y fueron galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2003. No obstante, no fue hasta 1981 cuando se instaló el primer prototipo de tomógrafo por RM en el Hospital Hammersmith de Londres<sup>110</sup>. El uso de la RM aplicado a la próstata fue descrito en 1983 por Hricak y cols<sup>117</sup>, con un equipo de 0.35 Tesla.

Figura 16. Fotografía de Raymond Damadian posando con su equipo de Resonancia Magnética. Fuente: Fonan Corporation

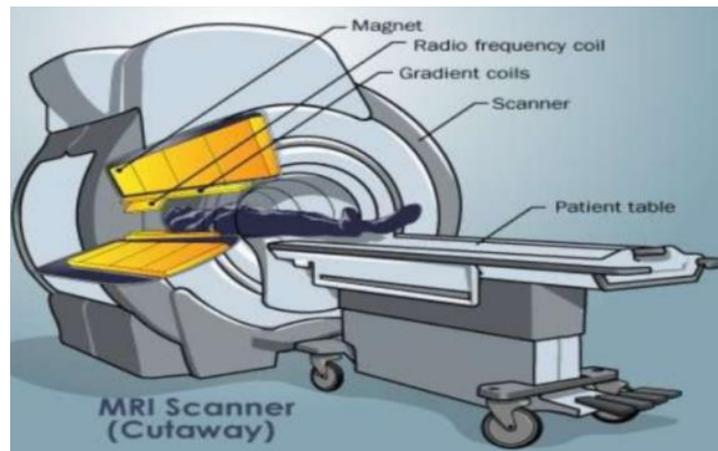


Desde entonces, gracias a los avances tecnológicos como el uso de imágenes de mayor capacidad, coils endorrectales, uso de contraste y la incorporación de secuencias, la RM se ha convertido en una modalidad de imagen que combina detalles anatómicos con secuencias funcionales, denominándose actualmente resonancia magnética multiparamétrica (RMmp)<sup>118</sup>.

### 1.5.3. El equipo de resonancia magnética multiparamétrica

La obtención, reproducción y almacenamiento de las imágenes requieren el funcionamiento coordinado de los siguientes componentes como muestra la Figura 17.

Figura 17. Componentes de un equipo de resonancia magnética. Fuente: HowStuffWorks, 2008



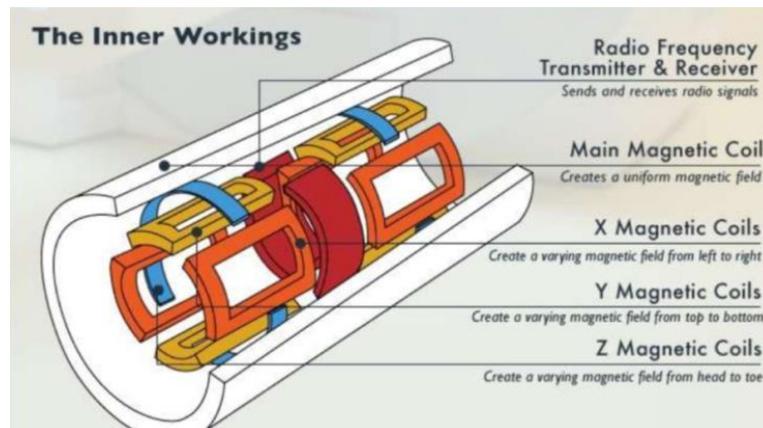
#### A) El imán

Parte básica del equipo, puede ser permanente, resistivo o superconductor. La potencia del campo magnético se mide en unidades Tesla (T). La potencia del imán oscila entre 0,2 a 3 T en la práctica clínica habitual. La mayoría de equipos de RM utilizan electroimanes superconductores que operan a  $-269^{\circ}\text{C}$ , consumiendo helio líquido y nitrógeno. Esto permite que la bobina conduzca la electricidad con la menor resistencia posible, generando un campo magnético potente, homogéneo y estable.

#### B) Electroimanes

Se disponen en los 3 planos del espacio, generando un gradiente de campo dentro del campo magnético del imán. Generan diferencias en el campo magnético principal para permitir obtener imágenes anatómicas en el plano seleccionado (Figura 18).

Figura 18. Disposición de los electroimanes en el equipo de resonancia magnética.  
Fuente: <https://www.slideshare.net/VinayakKodur/mri-in-neonates>



C) Generador de la radiofrecuencia

Genera pulsos de radiofrecuencia de muy corta duración, aplicados a una frecuencia igual a la rotación de los núcleos que se pretenden excitar.

D) Antenas o bobinas, transmisoras o receptoras

Dispositivos para la emisión de señales de radiofrecuencia y/o recepción de señales emitidas por los tejidos.

E) Otros componentes: Receptor-amplificador de señal de radiofrecuencia, sistema de adquisición de datos, consolas y almacenamiento de imágenes.

#### 1.5.4. Pruebas de imagen y estandarización de resultados

El uso de pruebas de imagen en la práctica clínica habitual ha supuesto un cambio de paradigma en el diagnóstico de lesiones macroscópicas; sin embargo, en ocasiones el diagnóstico o la clasificación de la lesión es informador-dependiente. Esto, junto con el avance tecnológico que ha supuesto una mayor complejidad de las pruebas de imagen, ha llevado a la necesidad de coordinar a los informadores de estas pruebas complementarias, elaborando estandarizaciones objetivas unánimes e independientes del informador.

Por lo tanto, aplicar una terminología objetiva, reduce la variabilidad y los errores de interpretación de imágenes, mejora la comunicación entre los especialistas y, finalmente, mejora la calidad asistencial y la investigación.

#### 1.5.4.1. Origen de las clasificaciones estandarizadas

##### 1.5.4.1.1. El cáncer de mama y la clasificación BIRADS

Uno de los ejemplos más representativos de esta estandarización es el sistema BIRADS® (Breast Imaging Report and Data base System), creado en 1993 por el American College of Radiology (ACR)<sup>119</sup> con el objetivo de estandarizar el reporte mamográfico al proporcionar un lenguaje específico para las lesiones mamarias objetivadas en la ecografía, mamografía o RMmp. La tabla 2 describe los niveles de la clasificación BIRADS.

Tabla 2. Categorías de evaluación BIRADS

Categoría	Descripción	
0	Mamografía incompleta. Evaluación de imagen adicional necesaria Ultrasonido y RM incompletas. Evaluación de imagen adicional necesaria	
1	Mamografía y ecografía: Negativa	
2	Mamografía y ecografía: Benigna	
3	Mamografía o ecografía: Probablemente benigna	
4	Mamografía o ecografía: Sospechosa	4A: Baja sospecha de malignidad 4B: Moderada sospecha de malignidad 4C: Alta sospecha de malignidad
5	Mamografía o ecografía: Altamente sugestiva de malignidad	
6	Diagnóstico maligno en biopsia	

Posteriormente se realizaron cuatro ediciones en 1995, 1998, 2003 y 2014, convirtiéndose en una herramienta indispensable para el diagnóstico de la patología mamaria y así facilitar la comunicación entre los médicos radiólogos y especialistas<sup>120</sup>.

La categoría de evaluación BIRADS presenta, aunque no un valor diagnóstico, sí un valor que predice la probabilidad de presentar un resultado anatomopatológico positivo para cáncer de mama. El valor 1 y 2 del BIRADS recomienda que no sea necesario realizar la biopsia de la lesión. El valor 3 recomienda no biopsiar pero sí mantener un seguimiento estrecho (porcentaje de malignidad del 2%) y los valores 4 y 5 sí recomiendan la biopsia, ya que el riesgo de presentar un resultado anatomopatológico positivo es hasta del 95% y >95%, respectivamente. El valor 6 se da cuando ya se sabe que el paciente presenta un cáncer de mama<sup>121</sup>.

#### 1.5.4.1.2. Patología hepática y clasificación LIRADS<sup>122</sup>

Otro ejemplo de la estandarización de la lesión mostrada en la RMmp es la clasificación LIRADS (The Liver Imaging Reporting And Data System). El objetivo de la clasificación es, según sus autores, estandarizar la terminología, la técnica, la interpretación, los informes y la recopilación de datos de la imagen del hígado, para mejorar la atención clínica, educación e investigación en pacientes con alto riesgo o con carcinoma hepatocelular (CHC).

La clasificación TC/RMmp LIRADS y US LIRADS se encuentran sólidamente integradas en la guía de práctica clínica de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD)<sup>123</sup> y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>124</sup>. El origen data del año 2006, con una primera versión en el año 2011 y la cuarta actualización data, actualmente, del año 2018.

Esta clasificación categoriza a las lesiones de la RM o TC como LR-1, LR-2, LR-3, LR-4 y LR-5. Se asigna una categoría de LR-NC para lesiones u observaciones que no pueden ser categorizadas debido a la omisión o degradación de la imagen.

Cada categoría de diagnóstico LIRADS refleja una probabilidad de CHC; sin embargo, las categorías LIRADS no se corresponden exactamente con las categorías histológicas. Todas las observaciones de LR-1 son benignas, pero no todas las entidades benignas pueden clasificarse como LR-1. Del mismo modo, todos los LR-5 son CHC, pero no todos los CHC pueden clasificarse como LR-5.

La categoría LR-2 presenta una alta probabilidad de benignidad, pero no del 100%; la categoría LR-3 presenta un riesgo de malignidad intermedio, entre un 31-45% de CHC; y finalmente la categoría LR-4 presenta una alta probabilidad, pero no del 100%, de presentar HCH (68-80%).

El categorizar a una lesión en una determinada categoría depende de la lesión capta o no contraste en la fase arterial, el lavado periférico del contraste, el tamaño de la lesión, el componente vascular o graso, presencia de corona, etc.

#### 1.5.4.1.3. Otros tumores y clasificaciones

Otros ejemplos de clasificaciones para la estandarización de la imagen es CRADS para el TC en el cáncer de colon; CADRADS para el TC/Arteriografía en la enfermedad coronaria; HIRADS para el TC en la lesión cerebral traumática; LungRADS para el TC en el cáncer de pulmón; NIRADS para el TAC, PET y RMmp en masas del cuello; ORADS para la RMmp y US en lesiones ováricas y TIRADS para el US en las lesiones de tiroides.

### 1.5.5. Cáncer de próstata y resonancia magnética, la clasificación PIRADS

La RM se ha utilizado para la evaluación no invasiva de la próstata y estructuras circundantes desde los años 80. La técnica fue descrita en 1983 por Hricak con un equipo de 0.35T<sup>117</sup>. Inicialmente se basaba únicamente en la evaluación morfológica utilizando secuencias de pulso ponderadas en T1 y T2. Han sido necesarios importantes avances tecnológicos (tanto en software como hardware), como el uso de imágenes de mayor capacidad, coils endorrectales, uso de contraste o la incorporación de secuencias funcionales, para el desarrollo de la actualmente conocida RMmp. Esta combina imágenes anatómicas T2 con técnicas funcionales de evaluación fisiológica. Las técnicas funcionales incluyen imágenes de difusión con sus mapas de coeficientes de difusión, la RM con contraste dinámico y, a veces, otras técnicas como la espectroscopía de protones RM in vivo<sup>118</sup>.

Compartiendo la necesidad de estandarizar la nomenclatura como en otros órganos, a mediados de la primera década del siglo veintiuno, se hizo evidente la necesidad de desarrollar un estándar común para la evaluación y el reporte de los hallazgos de RMmp. En el año 2012 se publicó un consenso de directrices desarrollado por la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR)<sup>125</sup>. Este consenso elaboró un sistema de puntuación de riesgo que se denominó *Prostate Imaging and Reporting and Data System* (PIRADS), que permitió aplicar una terminología objetiva, reduciendo la variabilidad y los errores de interpretación de imágenes, mejorando la comunicación entre los especialistas, así como la calidad asistencial y la investigación.

El sistema fue validado, aceptado y difundido por Europa y América. En el año 2014, en un esfuerzo por mejorar la estandarización de PIRADS, la ACR<sup>119</sup>, la ESUR<sup>125</sup> y la Fundación AdMeTech establecieron un comité para desarrollar, actualizar y mejorar la base de PIRADS v1, desarrollando la segunda versión, PIRADS v2. La principal diferencia es el concepto de “secuencia dominante” en PIRADS v2. A diferencia de PIRADS v1 donde la puntuación de un área sospechosa depende del sumatorio de las secuencias de la RM, en el PIRADS v2, se otorga una puntuación de acuerdo a la localización de la lesión. Para lesiones en la ZT, las alteraciones en T2 son dominantes y en las lesiones en la ZP, las alteraciones en la difusión son dominantes. En el apartado de PIRADS v2.1<sup>126</sup> se explica cómo se lleva a cabo esta puntuación en cada secuencia (según la secuencia dominante) en cada una de las dos zonas. La tabla 3 resume las principales diferencias entre ambos sistemas.

Tabla 3. Diferencias entre la versión PIRADS v1 y PIRADS v2

PIRADS V1	PIRADS V2
Score sumatorio entre 3-15 para T2+DWI+DCE	Score entre 1-5 en lesión dominante
Zona periférica: Difusión es dominante	
Zona transición: T2 es dominante	
DCE tiene igual rol con escala de 5 puntos	DCE tiene rol secundario (positivo o negativo)
Para difusión: el mapa CDA es necesario.	Para difusión: mapa CDA e imágenes de alto b ( $b > 1400$ ) son necesarios
La espectroscopia puede estar incluida	La espectroscopia no se incluye
No se utiliza el tamaño	Tamaño ( $>15\text{mm}$ ) es usado en T2 y Difusión para separar PIRADS 4 de 5
<i>CDA: coeficiente de difusión aparente; DCE: secuencia dinámica de contraste; DWI: secuencia ponderada en difusión.</i>	

La puntuación del sistema PIRADS v2 se define de 1 a 5 se presenta en la Tabla 4, incrementándose el riesgo de presentar un CaP conforme aumenta la puntuación.

Tabla 4. Clasificación PIRADS V2/V2.1

PIRADS	Riesgo	Interpretación
1	Muy bajo	La presencia de CaP es muy improbable
2	Bajo	La presencia de CaP es improbable
3	Intermedio	La presencia de CaP es equivoca
4	Alto	La presencia de CaP es probable
5	Muy alto	La presencia de CaP es muy probable

La técnica se puede realizar con un equipo de 1,5T o 3,0T. La ventaja de 3,0T radica en una mayor relación señal/ruido (RSR), que aumenta proporcionalmente conforme aumenta el campo magnético estático. Sin embargo, aunque se recomiende 3,0T, ambos equipos pueden proporcionar exámenes de diagnóstico adecuados. Actualmente no se recomienda realizar RMmp con equipos menores a 1,5T.

El uso de coils o bobinas endorrectales aumentan la RSR. Esto puede ser útil en secuencias con RSR inherentemente bajas como en el estudio dinámico y en el estudio de difusión. También en pacientes con perímetro abdominal amplio, donde las bobinas

de superficie presentan limitaciones. Sin embargo puede crear artefactos, por ejemplo, al usar aire para inflar su globo. El uso de coils endorrectales aumenta el coste y el tiempo de la RMmp, así como la incomodidad para el paciente.

Aunque los coils endorrectales son obligatorios para algunos equipos de 1,5T, hay resultados satisfactorios tanto en 1,5T como en 3,0T sin coils endorrectales. Por lo tanto, el comité directivo de PIRADS v2.1 recomienda que sean los radiólogos supervisores los que decidan su uso, obteniendo la mejor calidad de imagen a menor coste<sup>126</sup>.

#### 1.5.5.1. Secuencias en la RMmp

A continuación la tabla 5 describe las secuencias que se pueden realizar en una RMmp de 1,5T<sup>127</sup>.

Tabla 5. Parámetros de adquisición del protocolo de RMmp en el equipo de 1,5 T.  
Fuente: <https://www.acr.org>

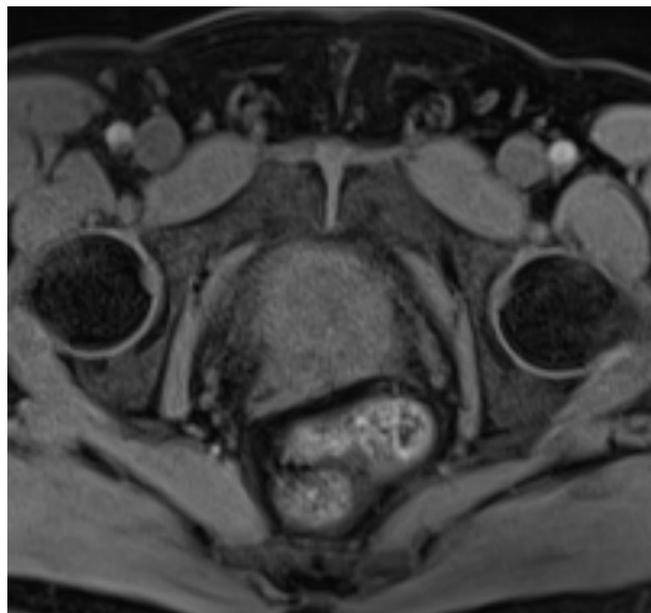
Secuencia	T1 (SE)	T2 (FRFSE)	T2 (FSE)	DWI	DCE	E
Plano	Axial	Axial	Coronal sagital	Axial	Axial 3D	Axial
Antena	ADT-TORSO	ADT-TORSO	ADT-TORSO	ADT-TORSO	ADT-TORSO	ENDO-ADT
Cobertura anatómica	Bifurcación aórtica a sínfisis	Próstata VVSS	Próstata VVSS	Cresta ilíaca a sínfisis	Próstata VVSS	Próstata
TE (ms)	Mínimo	130	96	Mínimo	2	130
TR (ms)	400-500	7.000-7.500	6.000-6.500	6.000-6.500	14	1.000
Grosor (mm)	5	3	3	5	4	29,8
FOV (cm)	34	14	16	36	26	12
Matriz	256x192	256x192	256x192	128x80	256x160	16x8
Adquisiciones	1	3	3	6	1	1
Tren de eco	-	16	16	-	-	-
Tiempo adquisición	3:26	4:21	4:01	2:32	3:35	18:52
Flip angle	-	-	-	-	12	-
Ancho banda	20.83	20.83	-	-	-	-

ADT-TORSO: Conexión integrada (ADT) de antena endorrectal (ENDO) más antena pélvica (TORSO); DCE: secuencia dinámica de contraste; DWI: Secuencia ponderada en difusión; E: espectroscopía; FRFSE: fast recovery fast espin eco; FSE: Fast spin eco; GE SE: spin eco

### 1.5.5.2. Secuencia en T1<sup>126</sup>

Se considera a la secuencia T1 como secuencia morfológica, y consiste en adquisiciones de spin eco o fast spin (FSE). Se ponderan los FSE en cortes axiales desde la bifurcación de la aorta hasta la sínfisis del pubis. Esta secuencia permite valorar posibles adenopatías pélvicas, descartar metástasis óseas en la pelvis ósea y valorar la posibilidad de cambios hemorrágicos en la glándula prostática tras una biopsia (Figura 19). La hemorragia se visualiza como una lesión hiperintensa, comúnmente visualizada en el área periférica. Sugiere posponer la RMmp hasta que se haya resuelto el sangrado, dada la posibilidad de afectar negativamente a la interpretación del resto de secuencias. Aunque no hay directrices claras con respecto a si se debe o no retrasar la RMmp, se recomienda esperar 6 semanas o más entre la biopsia prostática y la RMmp.

Figura 19. Anatomía prostática normal en corte axial, secuencia ponderada en T1



### 1.5.5.3. Secuencia en T2<sup>126</sup>

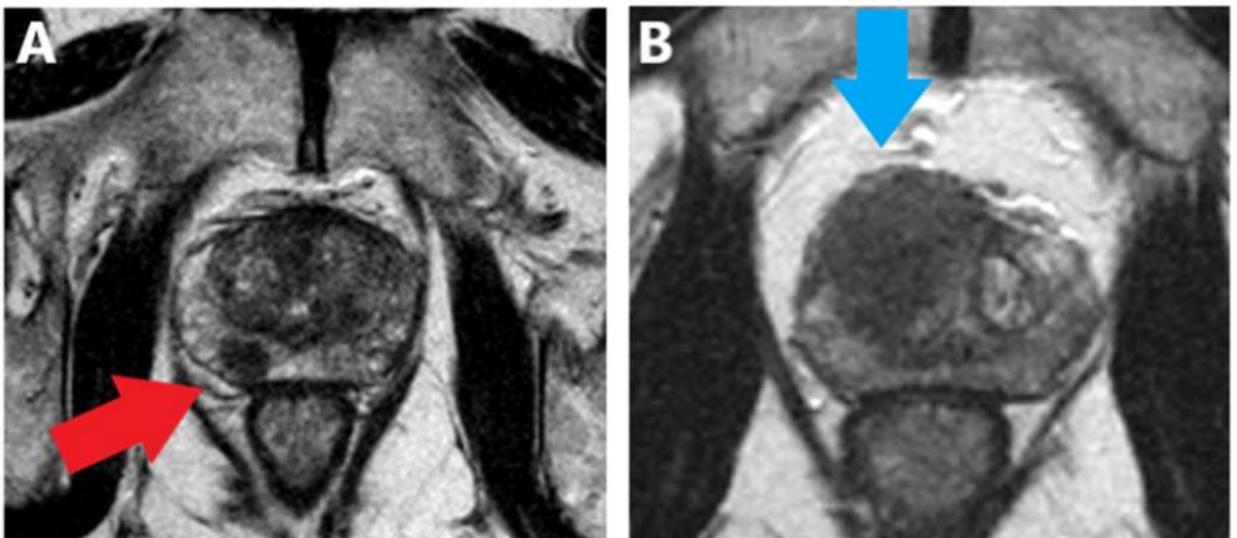
La secuencia T2 también es una secuencia morfológica, y los FSE se ponderan en los tres planos del espacio entre las vesículas seminales y la próstata. Esta secuencia permite valorar la anatomía normal de la próstata. La anatomía prostática consta de cuatro zonas: ZP posterior o glándula periférica, zona central, ZT y zona anterior fibroestromal. La zona central y la ZT forman la glándula central. La ZP es homogénea

e hiperintensa, delimitándose de la zona central ya que esta aparece heterogénea e hipointensa, aunque pueden observarse áreas hiperintensas de adenoma.

Si en las secuencias potenciadas en T2 se objetivan áreas nodulares hipointensas en el interior de la hiperintensidad normal de la ZP, se debe sospechar CaP (Figura 20). Sin embargo, presenta la limitación de identificar cáncer en la zona central, ya que la secuencia T2 presenta dificultad para delimitar áreas nodulares hipointensas en el seno del propio tejido normal hipointenso central.

Por lo tanto, los hallazgos que sugieren cáncer en la ZT, como muestra la figura 20, son: hipointensidad difusa mal delimitada, sin el borde hipointenso visualizado en los adenomas y/o interrupción de la pseudocápsula quirúrgica<sup>128</sup>. Además, pueden observarse lesiones hipointensas en la zona o glándula periférica en alteraciones no neoplásicas: prostatitis, hiperplasia, fibrosis, hemorragia subaguda y cambios postradiación u hormonoterapia.

Figura 20. Anatomía en corte coaxial. Imagen ponderada en T2. A: área nodular hipointensa en ZP (Flecha roja). Lesión circunscrita, homogénea, hipointensa, confinada a la próstata y <1,5 cm en su mayor dimensión corresponde con un PIRADS 4. B: área mal delimitada e hipointensa en la ZT (Flecha azul). Nódulo lenticular o no circunscrito, homogéneo, moderadamente hipointenso y >1,5 cm en su mayor dimensión corresponde con un PIRADS 5

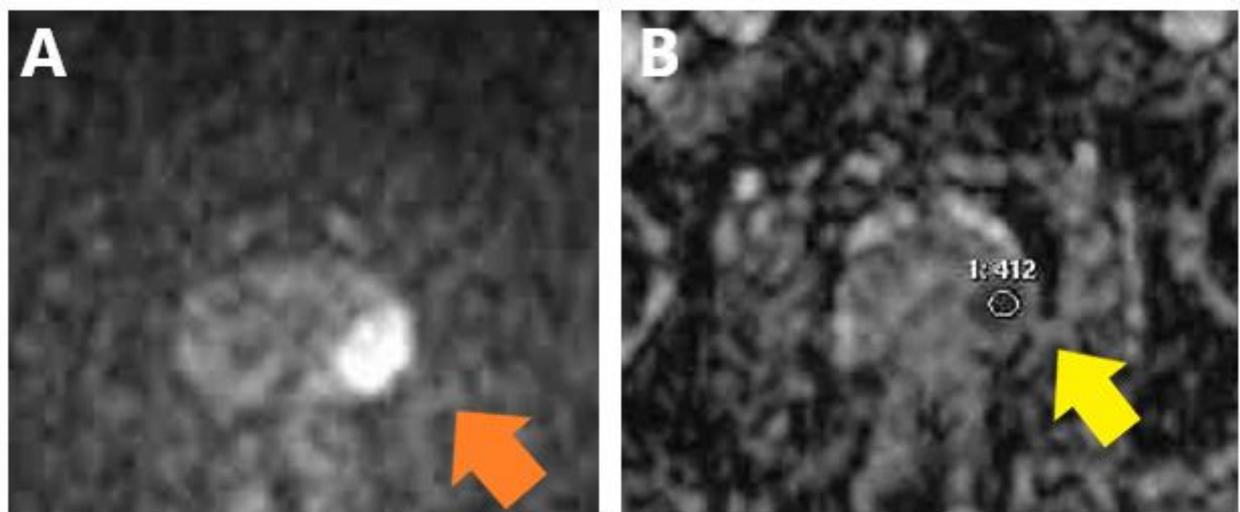


1.5.5.4. Estudio de difusión <sup>126</sup>

La secuencia de difusión o diffusion weighted imaging (DWI), es una secuencia funcional. Aporta información sobre el movimiento aleatorio browniano de las moléculas de agua a través de la membrana celular y en el espacio intersticial extracelular. En general, el tejido tumoral, debido a la mayor densidad celular que dificulta el movimiento libre de las moléculas de agua, presenta una mayor restricción de la difusión con respecto al tejido sano<sup>129</sup>. También informa de la integridad de las membranas celulares, el grado de organización celular y de la tortuosidad del espacio extracelular.

La cuantificación de la señal requiere un procesado previo de la imagen, se realiza señalando un área de interés de 5-10mm<sup>2</sup> sobre la región a considerar, y se cuantifica mediante el coeficiente de difusión aparente (CDA). Aunque no existe un claro consenso para un valor de CDA que distinga claramente entre cáncer y ausencia de cáncer, cifras menores de  $0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  representan un umbral bastante indicativo de proceso neoplásico. Las lesiones con restricción de la difusión, aparecen con una alta intensidad en la escala de grises del mapa DWI y baja intensidad en el CDA, como muestra la Figura 21. El principal inconveniente de la técnica es la escasa resolución espacial, con los posibles artefactos que provoca la hemorragia postbiopsia.

Figura 21. CaP en ZT. A: La secuencia en DWI muestra un foco hiperintenso en la ZP izquierda (flecha naranja). B: El mapa CDA muestra valores bajos, traducido por un foco hipointenso (flecha amarilla). Para ambas figuras: Lesión focal marcadamente hiperintenso en DWI y marcadamente hipointenso en ADC de valor b alto; <1,5 cm en la mayor dimensión, corresponde con PIRADS 4



#### 1.5.5.5. Estudio dinámico

La secuencia dinámica con contraste o dynamic contrast enhanced (DCE), permite valorar la vascularización de los tumores y, de forma indirecta, la angiogénesis<sup>130</sup>. Por lo tanto, corresponde a una secuencia funcional, no anatómica (Figura 22).

La molécula utilizada para el estudio de contraste es el Gadolinio. A pesar de que históricamente se ha contraindicado en pacientes con fracaso renal severo por la posibilidad de provocar una fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), no es hasta 2020 cuando Woolen y cols<sup>131</sup> realizan un metanálisis y concluyen que el riesgo de FSN en pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV y V (TGF <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) expuestos a gadolinio del grupo II (gadobenato de dimeglumina, gadobutrol, gadoterato de meglumina o gadoteridol) es inferior al 0,07% (ninguno de los 4.931 pacientes estudiados).

En la próstata se suele utilizar una adquisición eco de gradiente 3D ponderada en T1 de la glándula y vesículas seminales, con una elevada resolución temporal. El análisis de los datos puede obtenerse de tres formas<sup>130</sup>:

Cualitativo, mide el tipo de perfil de la curva:

- Tipo I, captación progresiva.
- Tipo II, captación en meseta.
- Tipo III, lavado rápido del contraste.

Semicuantitativo, mide y cuantifica:

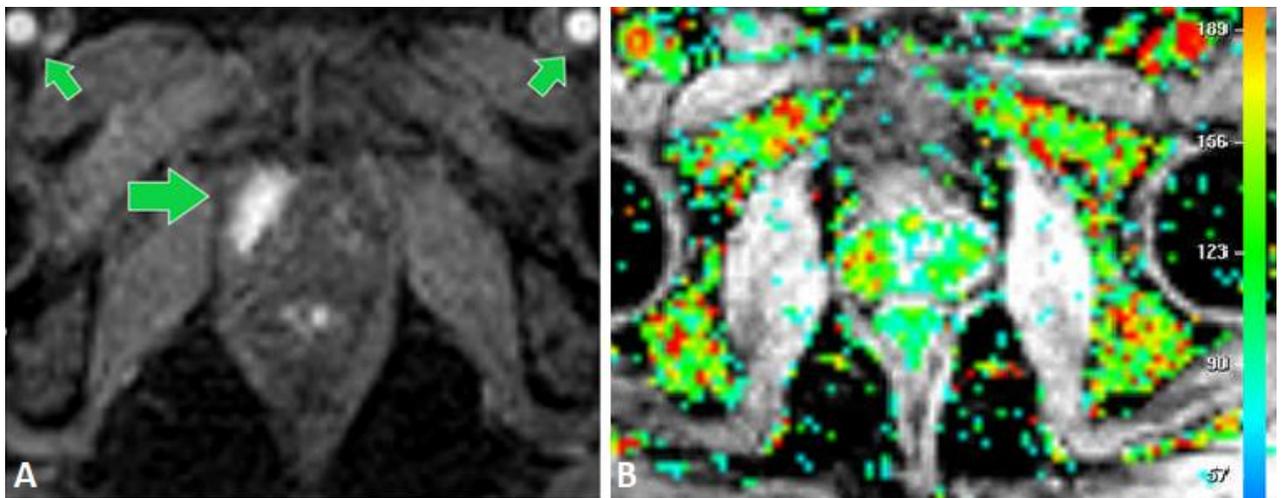
- Los cambios en la intensidad de señal relativa (relación entre la mayor intensidad de señal postcontraste/señal precontraste).
- La pendiente de la curva intensidad/tiempo (velocidad del realce).
- El área bajo la curva (relación intensidad de señal/tiempo).

Cuantitativo, utiliza modelos farmacocinéticos que cuantifican los parámetros:

- K<sub>trans</sub>: mide el paso de contraste a través del endotelio desde el compartimento vascular al intersticio.
- K<sub>ep</sub>: mide la vuelta de contraste desde el intersticio al espacio vascular.
- V<sub>e</sub>: mide la fracción del espacio extracelular del tumor.

Las principales limitaciones de la secuencia DCE son la dificultad de interpretación debido a la falta de estandarización de la misma, algunas medidas semicuantitativas no son comparables entre distintos equipos de RM y la dificultad para diferenciar entre el tumor de la glándula central, la prostatitis y el HBP, ya que estas alteraciones pueden aumentar la trama vascular.

Figura 22. Estudio de imágenes de RMmp ponderadas en DCE. A. Captación de contraste en la ZP del lóbulo derecho, visualizándose un área hiperintensa (flecha grande). A tener en cuenta la captación de contraste de las arterias femorales (flechas pequeñas). B. Estudio en DCE en escala a color

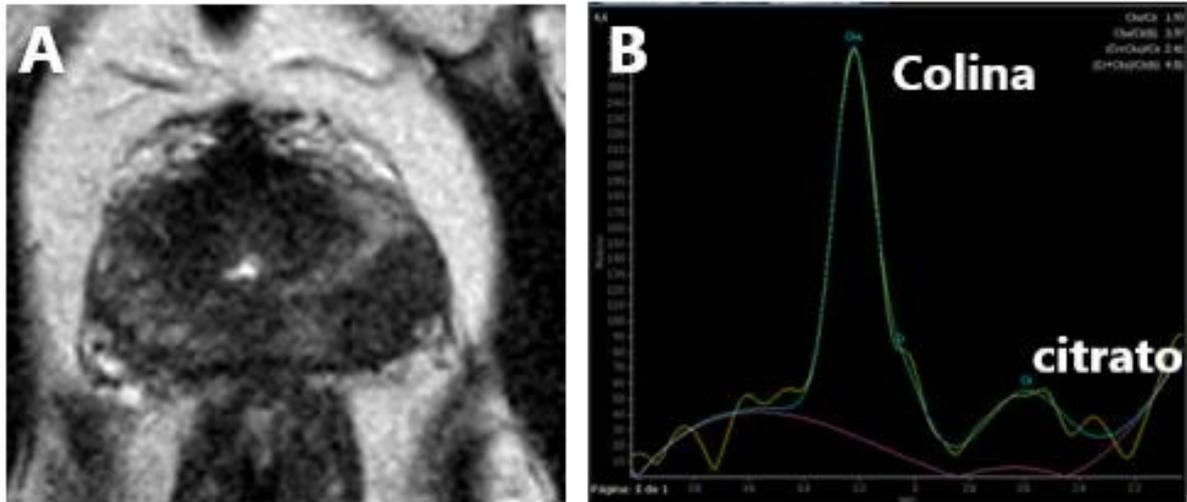


#### 1.5.5.6. Espectrometría<sup>126</sup>

La RM con espectroscopia proporciona una secuencia funcional. Informa acerca de la actividad metabólica de la glándula. Los datos adquiridos deben procesarse mediante un programa específico para cuantificar los valores de los índices metabólicos, generalmente de colina, creatina y citrato.

El tejido prostático normal contiene cifras elevadas de citrato y cifras bajas de colina y creatina, en cambio, como se muestra en la figura 23, el tejido neoplásico presenta cifras elevadas de colina y reducidas de citrato<sup>132</sup>.

Figura 23. Imagen axial ponderada en T2 (A) y espectroscopia (B). Espectro patológico con elevación de la colina y descenso del citrato correspondiente a la lesión hipointensa de la ZP, cociente colina/citrato 2,41



Debido a la propia variabilidad entre pacientes y equipos de resonancia, no existe consenso respecto al cociente metabólico para determinar la presencia de CaP, no obstante, un cociente Creatina + colina / citrato mayor de 0,7 sugiere la presencia de CaP<sup>132</sup>.

La tabla 6 presenta a modo de esquema las ventajas e inconvenientes de cada una de las secuencias previamente descritas.

Tabla 6. Ventajas e inconvenientes de las distintas secuencias de la RMmp. Fuente: <https://www.acr.org>

Tipo de Imagen	Ventajas	Inconvenientes
T1	<p>Detección de hemorragias secundarias a la biopsia de próstata como zonas hiperintensas.</p> <p>Detección de ganglios y lesiones óseas.</p>	<p>La glándula prostática se muestra homogénea, sin diferenciar las zonas anatómicas.</p>
T2	<p>Diferenciación de zonas anatómicas. Muestra el cáncer con baja señal. Los tumores de la zona periférica glandular aparecen como focos indefinidos de baja intensidad. Permite valorar la EEC. La IVS aparece como focos de baja intensidad en el interior de la alta señal normal de las vesículas seminales.</p>	<p>La prostatitis, hemorragias, atrofia, HBP y cambios post-tratamiento pueden parecer cáncer. Los tumores de la glándula central tienen características similares a la señal normal y a la hipertrofia de la glándula central. Zonas de hiperplasia transicional con nódulos quísticos y fibróticos pueden tener el mismo patrón de señal que el cáncer. La estadificación de los ganglios linfáticos es difícil.</p>
DWI	<p>El cáncer puede aparecer como foco de alta intensidad y baja señal en el mapa CDA.</p>	<p>Hallazgos que pueden no ser específicos ya que la hiperplasia también pueden mostrar una baja difusión. Problemas en la interpretación de la imagen hemorragia secundaria a la biopsia previa.</p>
DCE	<p>Detecta vascularización. Especificidad aumentada en comparación con RM T2 únicamente; realce precoz de los tumores, con lavado rápido del agente de contraste.</p>	<p>Tumores pequeños de bajo grado pueden no mostrar un aumento de vascularización. Los pacientes con HBP pueden presentar un aumento anormal del patrón similar al de pacientes con tumores de la glándula central. Posibilidad de fibrosis sistémica nefrogénica.</p>
E	<p>Proporciona concentraciones de citrato, colina y creatinina; altos niveles de colina y bajos de citrato pueden indicar cáncer.</p>	<p>Es un reto tecnológico y puede requerir a físicos expertos en RM. Solapamiento de perfil metabólico entre prostatitis y cáncer.</p>

CDA: coeficiente de difusión aparente; DCE: secuencia de difusión de contraste; E: espectroscopía; EEC: extensión extracapsular; HBP: hipertrofia benigna de próstata; IVS: invasión de vesículas seminales.

#### 1.5.5.7. Clasificación PIRADS v2.1<sup>126</sup>

A pesar de la actualización PIRADS v2, esta versión también ha presentado algunas inconsistencias y limitaciones, por lo que durante el desarrollo de esta tesis doctoral ha sido publicada en 2019 la reciente actualización PIRADS v2.1.

La clasificación PIRADS v2.1 se ha diseñado para mejorar la detección, localización, caracterización y estratificación de riesgos en pacientes con sospecha de CaP o CaP en tratamiento. Los objetivos específicos son:

- Establecer parámetros técnicos con un mínimo aceptable.
- Simplificar y estandarizar la terminología y contenido de los informes radiológicos.
- Facilitar el uso de datos de RM para la biopsia dirigida.
- Desarrollar categorías de evaluación de niveles de sospecha o riesgo y que puedan usarse en la práctica clínica habitual.
- Facilitar la recopilación de datos y el monitoreo de resultados.
- Mejorar las comunicaciones interdisciplinarias.

En los casos en los que las secuencias T2 y DWI presenten calidad diagnóstica, DCE juega un papel menor en la determinación PIRADS, ya que la ausencia de captación de contraste o realce temprano aporta poca información y la captación difusa sin objetivarse una anomalía en T2 o DWI puede presentarse en prostatitis. Por lo tanto, DCE no es útil cuando el riesgo es bajo (PIRADS 1-2) ni cuando es muy alto (PIRADS 4-5). Sin embargo, cuando la ZP DWI presenta un PIRADS 3, una captación de contraste de DCE determina si se incrementa la probabilidad de encontrar un CaP, actualizando en este caso la lesión a PIRADS 4. Por el contrario, cuando la ZT T2 presenta un PIRADS 3, la secuencia que determina el paso a PIRADS 4 es la DWI.

El sistema de puntuación se presenta en las siguientes tablas 7 y 8. En la ZP, la secuencia dominante depende DWI y en la ZT, la secuencia dominante depende de T2.

Tabla 7. Sistema de puntuación de la zona periférica, la secuencia dominante depende de DWI. Fuente: <https://www.acr.org>

DWI	T2	DCE	PIRADS
1	1 a 5	1 a 5	1
2	1 a 5	1 a 5	2
3	1 a 5	+	3
		-	4
4	1 a 5	1 a 5	4
5	1 a 5	1 a 5	5

Tabla 8. Sistema de puntuación de la zona central, la secuencia dominante depende de T2. Fuente: <https://www.acr.org>

T2	DWI	DCE	PIRADS
1	1 a 5	1 a 5	1
2	$\leq 3$	1 a 5	2
	$\geq 4$	1 a 5	3
3	$\leq 4$	1 a 5	3
	5	1 a 5	4
4	1 a 5	1 a 5	4
5	1 a 5	1 a 5	5

#### 1.5.5.7.1. Elaboración del informe

Siempre se debe iniciar el informe con la medición del VP. Dado que el CaP puede ser multifocal, hay que describir un mapeo de las lesiones describiendo su volumen, su localización según el mapa sectorial y el PIRADS de cada una de ellas. La lesión intraprostática dominante es aquella que presente un mayor PIRADS, y si hay varias con el PIRADS más alto, se considera la dominante a la de mayor tamaño. Se recomienda informar las lesiones benignas (quistes), de cara a realizar una biopsia dirigida o para comparar seguimiento de las lesiones en RMmp posteriores. Las lesiones de la ZP deben ser medidas en la secuencia DWI, y las lesiones de la ZT en la secuencia T2, no obstante, si en su secuencia se lee con dificultad, se medirá en la secuencia que mejor se vea.

1.5.5.7.2. Sistema de puntuación en cada una de las secuencias, distribuido por zonas.

○ PIRADS en T2

La tabla 9 presenta el sistema de puntuación en T2 para ZP y ZT.

Tabla 9. Sistema de puntuación en T2 para la zona periférica y zona transicional.

Fuente: <https://www.acr.org>

Puntuación	Zona Periférica
1	Intensidad de señal hiperintensa uniforme (normal)
2	Hipointensidad lineal o en forma de cuña o hipointensidad leve difusa, normalmente margen no definido
3	Intensidad de señal heterogénea o no circunscrita, redondeada, hipointensidad moderada. Incluye otros que no puntúan como 2, 4 o 5
4	Lesión circunscrita, homogénea, hipointensa, confinada a la próstata y <1,5 cm en su mayor dimensión
5	Igual que 4 pero $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión, extensión extraprostática definida o comportamiento invasivo
Puntuación	Zona Transicional
1	Zona de apariencia normal o un nódulo redondo, completamente encapsulado. ("Nódulo típico")
2	Nódulo encapsulado o un nódulo circunscrito y homogéneo no encapsulado (atípico), o un área homogénea ligeramente hipointensa entre nódulos
3	Intensidad de señal heterogénea con márgenes difuminados. Incluye otros que no puntúan como 2, 4 o 5
4	Nódulo lenticular o no circunscrito, homogéneo, moderadamente hipointenso y <1,5 cm en su mayor dimensión
5	Igual que 4 pero $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión, extensión extraprostática definida o comportamiento invasivo

○ PIRADS en DWI

La intensidad de la señal en una lesión debe compararse visualmente con la señal promedio del tejido prostático "normal" en la zona histológica en la que se encuentra. La tabla 10 muestra el

sistema de puntuación en DWI independientemente de la zona prostática.

Tabla 10. Sistema de puntuación en DWI para la zona periférica o zona transicional.  
Fuente: <https://www.acr.org>

Puntuación	Zona Periférica o Zona transicional
1	Sin anomalías en ADC y valor b alto DWI
2	Hipointenso lineal o en forma de cuña en ADC y/o hiperintenso lineal o en forma de cuña en DWI de alto valor b
3	Focal hipointenso en ADC o focal hiperintenso en DWI de valor b alto, pero no ambas
4	Focal marcadamente hipointenso en ADC y marcadamente hiperintenso en DWI de valor b alto; <1,5 cm en la mayor dimensión
5	Igual que 4 pero $\geq 1,5$ cm en su mayor dimensión, extensión extraprostática definida o comportamiento invasivo

- PIRADS en DCE

Al igual que DWI, la localización zonal no determina una actitud distinta según el resultado DCE, descrito en la tabla 11.

Tabla 11. Sistema de puntuación en DCE para la zona periférica o zona transicional.  
Fuente: <https://www.acr.org>

Puntuación	Zona Periférica o Zona transicional
-	Sin captación de contraste precoz o a la vez que la glándula sana. Realce multifocal difuso que no corresponde a un hallazgo focal en T2 y/o DWI. Realce focal que corresponde a una lesión que demuestra características de HBP en T2
+	Focal, y; previo o simultáneo al realce de los tejidos prostáticos normales adyacentes, y; corresponde a un hallazgo sospechoso en T2W y/o DWI

## 1.6. Biopsia prostática dirigida a la lesión de la RMmp

Históricamente el método de obtención de tejido prostático era guiado con el dedo, sin embargo, desde el desarrollo de la ecografía, la biopsia ecodirigida de próstata sistemática o aleatoria es el método de referencia para el diagnóstico del CaP.

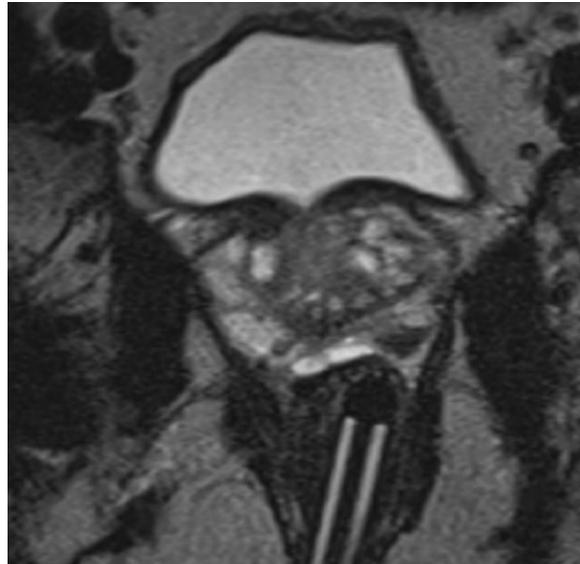
A pesar de ser el referente, esta modalidad de biopsia ecodirigida presenta los inconvenientes de presentar una tasa diagnóstica entre el 28-70% según el tipo de biopsia realizado, con la principal limitación de infradiagnosticar el CaPcs o sobrediagnosticar el CaP clínicamente no significativo (CaPnocs).

Gracias a su desarrollo y estandarización, la RMmp se considera el mejor método de imagen en la identificación de los CaPcs<sup>133</sup>. De esta nueva situación deriva la búsqueda del mejor método para poder biopsiar las lesiones que la RMmp identifica y que no resultan visibles en ecografía. Actualmente se pueden realizar tres modalidades de biopsia prostática, utilizando la RMmp como referencia. Estas son la biopsia *in bore*, la biopsia por fusión de ecografía y RMmp guiada mediante Software o sistema de navegación virtual (SNV) y la biopsia cognitiva.

### 1.6.1. Biopsia in bore

Descrita en 2005<sup>134</sup>, la biopsia *in bore* es una técnica muy precisa que consiste en realizar la biopsia prostática directamente guiada por la RMmp mientras el paciente se somete a la prueba, lo que implica objetivar in vivo el lugar exacto de la biopsia. Como muestra la figura 24, esto se puede realizar debido a que la aguja de biopsia es específica para la técnica y compatible con el campo magnético<sup>135</sup>. Inicialmente se realiza la RMmp, y con el paciente todavía dentro del equipo, se realiza la biopsia y se confirma la localización de la aguja con pases rápidos en T2W. Se realiza la biopsia de las lesiones sospechosas únicamente, por lo que disminuye el número de cilindros obtenidos. El acceso de la aguja puede ser tanto transrectal como transperineal. Hoeks y cols<sup>136</sup> demostraron una tasa diagnóstica del 41%, con un porcentaje de CaP clínicamente significativo del 87%. Los principales inconvenientes de la prueba son el alto coste del equipo, la dificultad de la coordinación entre urólogo, radiólogo y anestesiista<sup>137</sup>, la falta de experiencia en la mayoría de los centros y que es un proceso muy largo e incómodo para el paciente.

Figura 24. Imagen ponderada en T2 de un sistema de biopsia in bore tomando in situ muestras de una lesión sospechosa en la zona periférica izquierda de la próstata



#### 1.6.2. Biopsia dirigida por un SNV

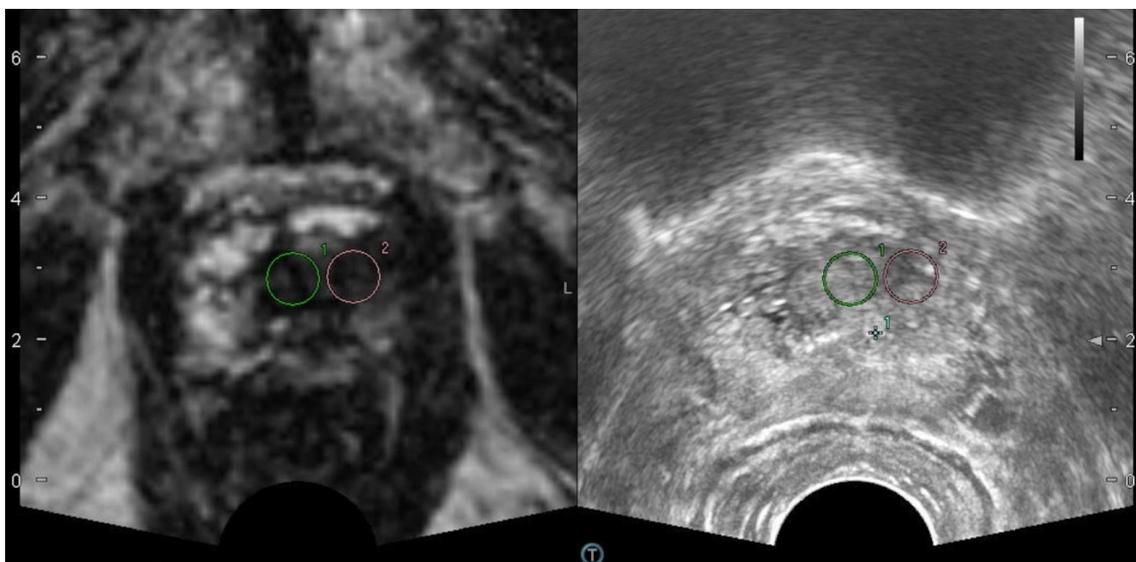
La RMmp aporta una información determinante en el estudio del CaP y la ecografía TrR aporta la posibilidad de imagen en tiempo real. Parecía lógico pensar en la posibilidad de unir las ventajas de ambos sistemas mediante la fusión de sus imágenes. Fue en 2002 cuando por primera vez Kaplan y cols<sup>138</sup> describieron un sistema que permite la fusión de ambas gracias a un software usado en braquiterapia. Posteriormente esta técnica se desarrolló gracias a las limitaciones establecidas por la biopsia *in bore*. La biopsia dirigida a la lesión (BD) guiada por un SNV utiliza como guía/imagen para la punción, tanto la información revelada en la RMmp como la información mostrada por la ecografía TrR.

En esta modalidad, se integra la imagen de la RMmp, previamente realizada, a la imagen 3D de la ecografía que se realiza en tiempo real en el paciente. La fusión de ambas imágenes se realiza gracias a un Software específico instalado en el equipo de ultrasonidos, por lo que mientras se realiza la ecografía TrR, se puede elegir dónde tomar el cilindro en la RMmp<sup>138</sup>.

Existen múltiples plataformas para realizar la BD. Según la adquisición de la imagen, se clasifican en dos grandes grupos, sistemas de registro rígidos y sistemas de registro flexibles. Aunque algunas pueden utilizar ambos haciendo una primera adquisición rígida con cierta flexibilidad para ajustes finos.

En los sistemas rígidos, la fusión de las imágenes se realiza mediante la concordancia de puntos comunes, se preserva la anatomía prostática y la localización de la lesión, pero no permite la modificación de los contornos de la RMmp. Los errores producidos por movimientos del paciente se compensan de forma manual. La figura 25 muestra la fusión de ambas imágenes y el marcado de las áreas sospechosas de la RMmp en la ecografía.

Figura 25. Fusión de imágenes utilizando un Sistema de navegación virtual. Una vez fusionadas las imágenes, tomando como referencia estructuras que se visualicen en ambas, se marcan con círculos las lesiones sospechosas en la RMmp, que automáticamente se marcan sobre la imagen de la ecografía.



En los sistemas flexibles, el software permite la deformación del contorno de la próstata en la RMmp para adaptarlo a la ecografía. Como ventaja, los puntos de referencia comunes en la RMmp y ecografía (quistes, uretra...) se superponen, creando una fusión casi perfecta, sacrificando en ocasiones la arquitectura prostática y modificando la localización original de la lesión<sup>139</sup>.

Según el sistema de rastreo, se pueden clasificar en posicionadores, electromecánicos o en imagen virtual. Los posicionadores presentan un brazo robótico articulado que realiza un barrido ecográfico. Al ser mecánico, minimiza el error de vibración al disparar la aguja. Los equipos con sistema electromecánico, presentan un sensor en el transductor ecográfico que es detectado por un campo magnético que se coloca

alrededor del paciente<sup>139</sup>. Existen múltiples sistemas comercializados hoy en día, algunos de los más utilizados son los siguientes.

El sistema RVS Hitachi, mostrado en la figura 26, permite la fusión de TC o RM con las imágenes de la ecografía a tiempo real. Emplea un sistema de rastreo electromecánico, permitiendo la biopsia TrP o TrR<sup>140</sup>.

Figura 26. Sistema RVS Hitachi. Equipo de Ecografía. Fuente: <https://www.hitachi.eu>



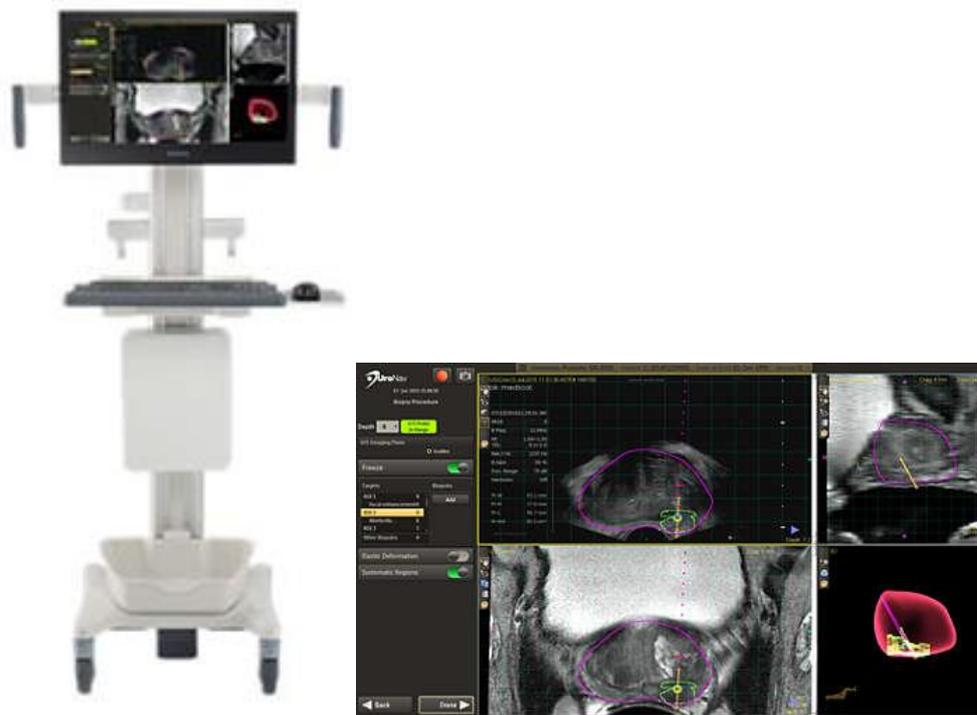
El sistema Artemis de Eigen/Hitachi, expuesto en la figura 27, utiliza el Software Profuse y realiza la fusión de ambas imágenes mediante un registro elástico sobre la ecografía 3D que obtiene un brazo mecánico con sensores de posición en las articulaciones, alineando de forma manual ambas imágenes y realiza biopsias a intervalos de 3 mm<sup>141,142</sup>.

Figura 27. Sistema Artemis. Fuente: <https://www.innomedicus.com/urology/artemis>



El sistema UroNav de Invivo, como muestra la figura 28, se considera un sistema elástico electromecánico para realizar la biopsia y se puede usar tanto para abordaje TrR como TrP<sup>143</sup>.

Figura 28. Equipo UroNav. Fuente: <https://www.usa.philips.com>



Otros dispositivos son Urostation (Koelis), BiopSee (MedCom), Virtual Navigator (Esaote), BioJet (DK Technologies), Mona Lisa (Biobot Surgical Pte Ltd.) y LOGIQ 9 (GE Healthcare). La tabla 12 muestra las ventajas y limitaciones de cada sistema de biopsia<sup>133</sup>.

Tabla 12. Ventajas y limitaciones de los principales sistemas de fusión de RMmp y ecografía. Fuente: Ventajas y limitaciones de los principales sistemas de fusión de RMmp y ecografía. Fuente: Rodríguez-Patrón y cols<sup>133</sup>

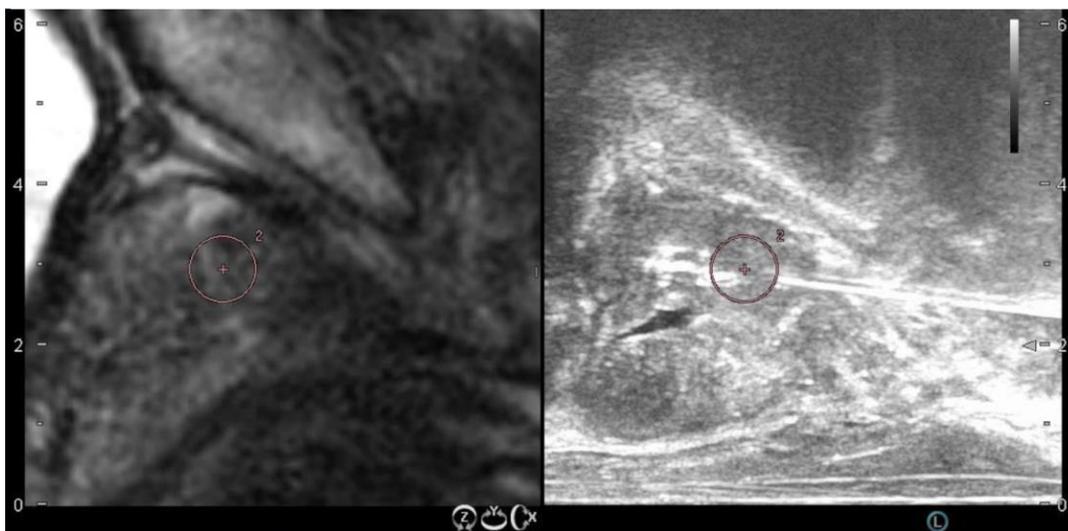
Sistema	Adquisición imagen ecográfica	Método registro	Mecanismo de fusión/navegación	Acceso de biopsia	Comentarios
Artemis (Eigen)	3D. Rotación manual sobre eje fijo	Elástico	Brazo mecánico con codificadores	TR	La biopsia sólo permite la rotación del transductor en el brazo mecánico
BioJet (DK Technologies)	Estabilizador mecánico	Rígido	Sensores de posición en estabilizador	TR	El transductor permite rotación y profundidad
Biopsee (PiMedic/MedCom)	Estabilizador mecánico. Transductor biplanar	Rígido	Codificadores en estabilizador	TP	El transductor permite rotación y profundidad
Hi-RVS (Hitachi)	Manual o con estabilizador	Rígido	Seguimiento electromagnético	TR/TP	Permite la fusión con elastografía u otros modos ecográficos
Uronav (In Vivo Corp)	Manual	Elástico Rígido	Seguimiento electromagnético	TR	Almacena el trayecto de la biopsia para futuras comparaciones
Urostation (Koelis)	3D Manual	Elástico	Seguimiento basado en el órgano	TR	Verificación del trayecto de la biopsia con retraso de 3-5 segundos
Virtual Navigator (Esaote)	Manual	Rígido	Seguimiento electromagnético	TR	Permite fusión PET-TC/eco

Aunque estas plataformas presentan diferencias en el diseño y la ejecución clínica, todas han demostrado superioridad respecto a la biopsia sistemática<sup>141–146</sup>; sin embargo, no hay estudios que comparen las plataformas entre ellas.

La mayor parte de los Software se diseñaron para un abordaje TrP; no obstante, la mayoría ha evolucionado para ser utilizados tanto TrP como TrR. El abordaje TrP presenta menos complicaciones infecciosas<sup>143</sup>; sin embargo, este procedimiento requiere anestesia general o sedación profunda, a diferencia de la vía TrR.

Las principales limitaciones de la BD por un SNV son los costes del equipo, la coordinación radiólogo-urólogo y la necesidad de realizar un número elevado de procedimientos para adquirir las habilidades óptimas que aseguren su correcta realización. La figura 29 muestra cómo se biopsia de forma dirigida mediante un SNV una lesión por acceso TrP.

Figura 29. Biopsia dirigida mediante un SNV, acceso transperineal. La imagen de la derecha es la RMmp y la izquierda la ecografía, en plano sagital. La lesión sospechosa se muestra con un círculo, que muestra el proceso de biopsia con la aguja



### 1.6.3. Biopsia cognitiva

La biopsia cognitiva consiste en memorizar por parte del urólogo la localización de las zonas sospechosas descritas en la RMmp para posteriormente realizar una BEp sobre la localización donde se encuentran las áreas sospechosas memorizadas<sup>147</sup>.

Sciarra y cols<sup>147</sup> demostraron una superioridad estadísticamente significativa en la tasa diagnóstica del CaP en la biopsia cognitiva frente a la biopsia de saturación (45.5% frente a 24.4%  $p < 0.01$ ).

Este método es el más simple y rápido, permitiendo una fácil integración en la rutina de la biopsia urológica y es menos costoso, ya que no se precisan ni plataformas específicas para la biopsia ni software; sin embargo, es el método más operador dependiente y poco reproducible. Otra dificultad es la variabilidad de los planos anatómicos de las dos técnicas, ya que los datos de la RMmp proceden de planos axiales, mientras que los planos de la ecografía son oblicuos, favoreciendo la inexactitud en la biopsia<sup>139</sup>. En manos expertas y entrenadas, no presenta diferencias significativas en la tasa diagnóstica de CaP con respecto a la BD por un SNV<sup>148</sup>.

La tabla 13 muestra los rangos en la tasa de CaP y CaPcs de artículos representativos en biopsia *in bore*, biopsia dirigida por un SNV y biopsia cognitiva. Hay que tener en cuenta que la tasa diagnóstica de CaPcs depende de los criterios utilizados por cada autor para catalogar al CaP como CaPcs.

Tabla 13. Tasa de CaP y CaPcs de artículos representativos en biopsia *in bore*, biopsia dirigida por un SNV y biopsia cognitiva. El rango representa el valor más bajo y más alto en la proporción de biopsias positivas para CaP y CaPcs en dichos artículos

Modalidad de biopsia	CaP (%)	CaPcs (%)
<i>In bore</i> <sup>149-152</sup>	38,9-58,8	18,5-87,0
Dirigida por SNV <sup>144,153,162,154-161</sup>	34,3-65,0	23,1-58,6
Cognitiva <sup>147,163-165</sup>	37,4-45,5	17,9-26,7

Un reciente ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (FUTURE<sup>166</sup>), realizado en 665 varones, ha demostrado que no hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de detección de CaP entre las tres técnicas. Por lo tanto, deben tenerse en cuenta otros factores como son la disponibilidad y costes asociados para elegir una de ellas. La tabla 12 muestra un resumen de las características positivas y negativas de cada uno de los tipos de biopsia. Respecto a las complicaciones de cada una de las tres técnicas, otro reciente metanálisis ha concluido que hay diferencias estadísticamente significativas para las complicaciones menores (Clavien-Dindo 1 y 2) del 53% para la biopsia *in bore*, del 71% para la BD por un SNV y del 83% para la biopsia cognitiva<sup>167</sup>. La tabla 14 muestra un resumen de las ventajas, inconvenientes y abordaje de cada uno de los tipos de biopsia<sup>139</sup>.

Tabla 14: Resumen de las ventajas, inconvenientes y abordaje de cada uno de los tipos de biopsia. Fuente: Galante Romo

Biopsia dirigida	<i>In Bore</i>	Cognitiva	Software
Ventajas	Técnica de referencia	Económica Ambulatoria con anestesia local	Reproducible Requiere menos especialización
	La más precisa	No precisa gran inversión tecnológica Fácil de aplicar en la práctica asistencial	Aplicable en VA y TF
Inconvenientes	Costosa	No reproducible	Ningún sistema es superior
	Requiere mucho tiempo	No aplicable en VA/TF	Muy costosa
	Incómoda	Gran nivel de especialización	Menor curva de aprendizaje
	Abordaje TR	Curva de aprendizaje muy larga	Aplicación asistencial más compleja
Abordaje	Habitualmente TrR	Habitualmente TrR	TrP o TrR
TF: Terapia Focal; TrP: transperineal; TrR: transrectal; VA: Vigilancia activa.			

## 1.7. Anatomía de la próstata

Para comprender la evolución histórica del diagnóstico del CaP, así como el motivo de este estudio, es necesario conocer la anatomía zonal de la próstata.

Embriológicamente no toda la próstata tiene un origen común, sino que existen zonas de origen ectodérmico, endodérmico y mesodérmico. Esto justifica que las diferentes zonas presenten diferencias estructurales microscópicas. Por lo tanto, dado que todas las regiones prostáticas no presentan el mismo riesgo de malignizar, a la hora de buscar una lesión hay que saber dónde encontrarla.

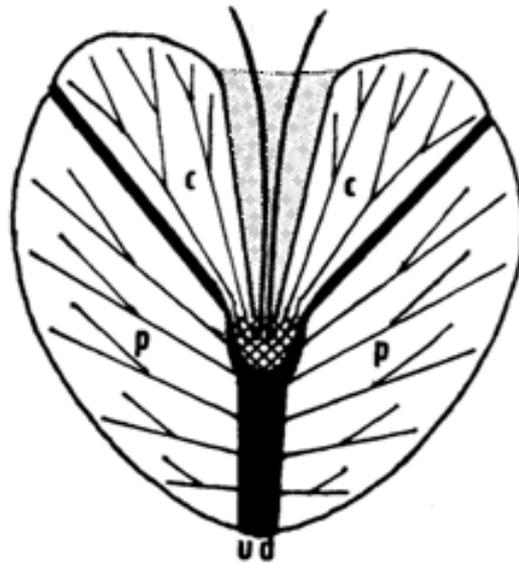
### 1.7.1. Distribución zonal macroscópica de la próstata

El primer modelo anatómico de la próstata fue descrito por McNeal<sup>168</sup> en 1981 y aunque ha sido modificado posteriormente<sup>169-171</sup>, se considera el patrón anatómico zonal prostático de referencia. McNeal, como se presenta en la Figura 30, divide la

próstata en zonas glandulares y zonas no glandulares<sup>168,170,171</sup>. La zona glandular se subdivide en zona periférica, central y de transición. La zona no glandular a su vez se subdivide en estroma fibromuscular anterior, cápsula prostática, esfínter preprostático y esfínter estriado. McNeal considera a la uretra una estructura cilíndrica que se angula 35º a la altura del *veru montanum*, dividiendo a la próstata en dos segmentos, el proximal y el distal.

- Zona periférica: Supone el 70% del volumen glandular y comprende las superficies dorsales, laterales y apicales de la próstata, donde rodea completamente la uretra. Microscópicamente está compuesta por glándulas pequeñas y uniformes, cuyos ductos desembocan en la uretra distal<sup>172</sup>. El 70-80% de los CaP se asientan en esta zona<sup>102,169</sup>.
- Zona central (ZC): Supone el 25% del volumen glandular y se encuentra situada por detrás de la uretra proximal, rodeando los conductos eyaculadores en su paso hacia el *veru montanum*. Histológicamente está compuesta por grandes glándulas y drenan en los conductos eyaculadores. El 8% de los CaP se localizan en esta zona<sup>102,172</sup>.
- Zona transicional: Representa al 5-10% del volumen glandular y rodea a la uretra proximal, delimitándose de la ZP y ZC por una banda fibrosa o cápsula quirúrgica. Esta región representa la localización de la HBP, y el 24% de los CaP se asientan en ella<sup>172</sup>; aunque de forma exclusiva únicamente el 1,8%<sup>102,173</sup>. Los tumores localizados en esta zona pueden ser diagnosticados mediante una resección transuretral de próstata<sup>172</sup>.
- Estroma fibromuscular anterior: se encuentra formado por capas de músculo liso separadas por tejido fibroso y representa la continuación del músculo detrusor, que se extiende por la superficie antero-medial, cubriendo los elementos glandulares<sup>172</sup>.
- Cápsula prostática: se encuentra formada por colágeno y rodea a la próstata, a excepción de la zona antero lateral del ápex<sup>172</sup>.
- Esfínter preprostático: Lámina de músculo que rodea a la uretra proximal, manteniendo el tono del cierre de la uretra proximal y evita la eyaculación retrógrada<sup>172</sup>.
- Esfínter estriado: Está compuesto por fibras musculares estriadas de localización anterior y lateral a la uretra distal<sup>172</sup>.

Figura 30. Anatomía zonal de la próstata dibujada y presentada por McNeal. Fuente: McNeal<sup>168</sup>.



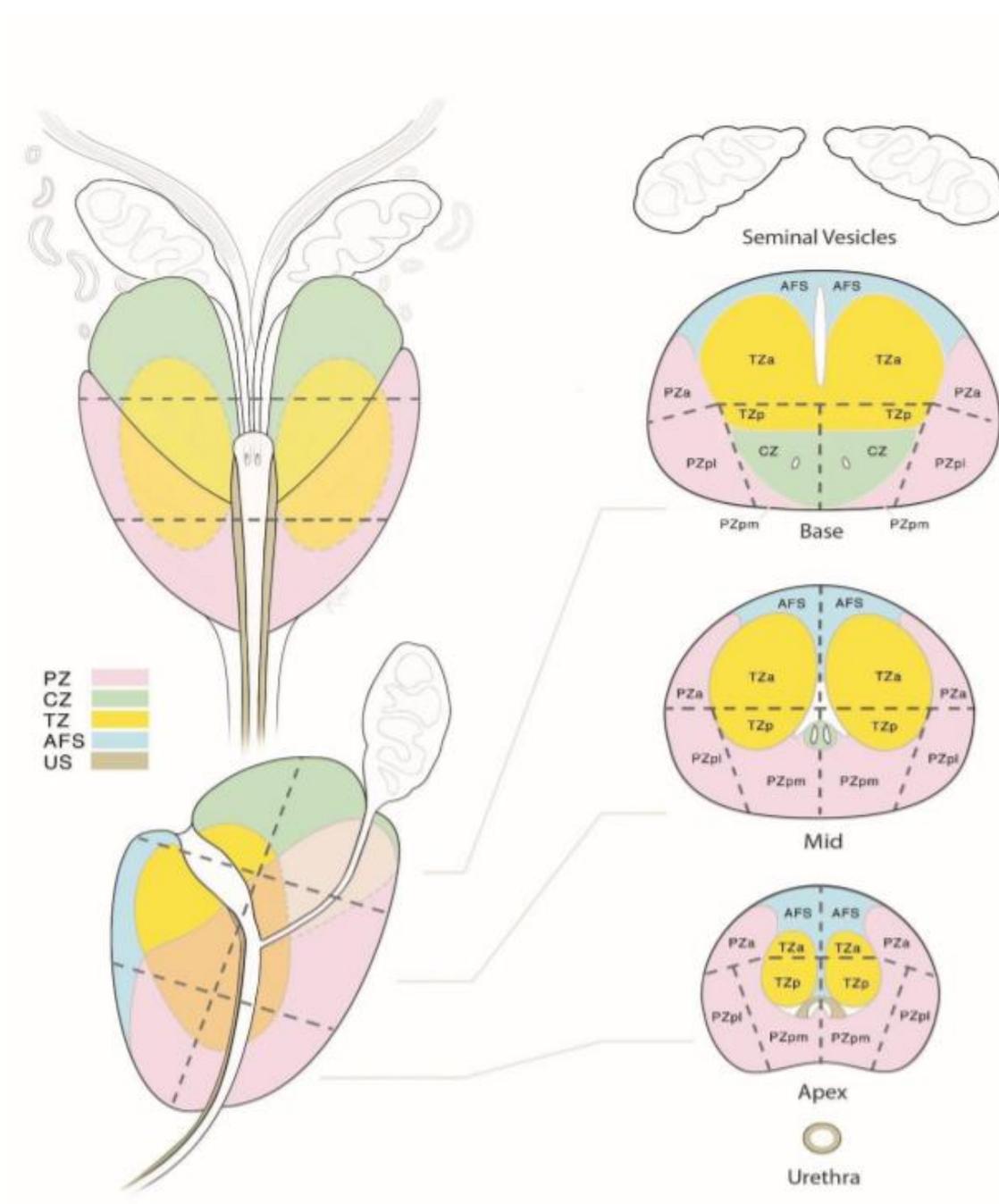
c: zona central; p: zona periférica; ud: uretra distal.

Veru montanum: zona reticular; zona transicional: sombreada en gris

### 1.7.2. Mapa sectorial de la próstata en la RMmp

En la versión PI-RADS v2.1<sup>126</sup>, como muestra la figura 31, la glándula prostática se divide en 41 sectores o regiones: 38 para la próstata, 2 para las vesículas seminales y una para el esfínter uretral externo. La próstata se divide en secciones axiales derecha e izquierda y en glándula central y periférica. La ZP derecha e izquierda se dividen en base, glándula media y ápex, que a su vez se dividen en tres secciones: anterior, medial posterior y lateral posterior. Las ZT derecha e izquierda se dividen en la base de la próstata, la glándula media y el ápex, que a su vez se subdividen en dos secciones: anterior y posterior. El estroma fibromuscular anterior se divide en derecha e izquierda y, a su vez, en base, glándula media y el ápex. La descripción de la ubicación de las lesiones es útil para su futura localización.

Figura 31. Mapa sectorial de la próstata en la RMmp. Fuente: <https://www.acr.org>



-a: anterior; -p: posterior; -pl: posterolateral; -pm: posteromedial; AFS: anterior fibromuscular stroma; CZ: central zone; PZ: peripheral zone; TZ: transitional zone; US: urethral sphincter

### 1.7.3. Distribución anatómica del cáncer de próstata

#### 1.7.3.1. Distribución anatómica del CaP tras prostatectomía radical

Una vez establecida la distribución zonal de la próstata, Mcneal describió en 1981 la distribución zonal del CaP sobre 104 piezas de prostatectomía<sup>170</sup>. Detalla que el 68% de los CaP se originan en la ZP, el 24% en la ZT y el 8% en la ZC; y la extensión de una zona a otra depende del volumen tumoral. El autor reseña que 44 de los 104 casos presentaban más de un foco de CaP, y 17 de ellos, presentaba más de dos focos satélites al CaP dominante.

De forma paralela, Schulte y cols<sup>174</sup> realizaron un estudio de concordancia entre los hallazgos de la biopsia y el estudio de la pieza de prostatectomía en 281 pacientes, biopsiados con un esquema de 12 cilindros a los que posteriormente se les realizó una prostatectomía radical, concluyendo la baja relación entre la biopsia y la pieza para el estudio de la multifocalidad. Del 77,7% de CaP multifocales en la pieza, la biopsia lo había diagnosticado en el 43,8% de los pacientes. Del 56,2% de las biopsias informadas como CaP unilateral, el 22,3% de ellos lo acabaron siendo en la pieza de prostatectomía.

#### 1.7.3.2. Estudios en autopsia

Existen varios estudios en la literatura donde se evalúa la prevalencia del CaP en autopsias. Un importante estudio en autopsia fue presentado por Sánchez-Chapado y cols<sup>175</sup> en 2003. En él se examinó la próstata de 162 varones caucásico-mediterráneos fallecidos por traumatismo, concluyendo que la prevalencia total de CaP y de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (HG-PIN, *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia*) es del 18,5% y del 28,7% respectivamente; con una prevalencia en la 3ª, 4ª, 5ª, 6ª, 7ª y 8ª década de vida para el CaP del 3,6%, 8,8%, 14,3%, 23,8%, 31,7% y 33,3%; y para el PINAG del 7,1%, 11,8%, 35,7%, 38,1%, 45,4% y 48,5%. En el 77,7% de los pacientes el CaP/HG-PIN se localizó en la ZP.

Haas y cols<sup>176</sup> en 2007, en una serie de 164 pacientes fallecidos sin antecedente de CaP, se identificó CaP en el 28,6%. Respecto al nivel de la próstata, el 62,0% de los CaP se encontraron en la base, el 35,6% en el ápex y el 2,4% en ambas localizaciones. Respecto a la localización zonal, el 77,0% de los CaP se encontraron en la ZP, el 16,0% en la ZC, el 5,0% en ZT y el 2,0% en varias zonas. De manera similar, Delongchamps y cols<sup>102</sup> realizaron también un estudio sobre próstatas de autopsias de varones sin antecedente de CaP, objetivando CaP en el 25,4% de las glándulas, siendo el tumor multifocal en la mitad de ellos. El 73% se encontraron en la ZP y el 27% en la ZT/ZC.

El conocimiento de la distribución zonal de la glándula prostática, así como la probabilidad de hallar CaP en dichas zonas forma parte de la piedra angular en el diagnóstico de CaP. Esto es debido a que, como posteriormente se estudiará, los pacientes con desarrollo de CaP en las zonas prostáticas atípicas presentarán un perfil clínico caracterizado por el improbable diagnóstico con la biopsia sistemática sobre la ZP.

## 1.8. Histología del cáncer de próstata

A día de hoy, e independientemente de los avances tecnológicos, el diagnóstico del adenocarcinoma acinar de próstata es histopatológico. Por lo tanto, depende de la lectura que realice el anatomopatólogo sobre una muestra de tejido prostático afecto por el tumor.

Esta lectura histopatológica aporta no solo información diagnóstica sobre el grado de malignidad glandular y celular, sino que también informa acerca del número de cilindros afectados, el porcentaje de afectación del cilindro, la localización del área o áreas afectas, la extensión extracapsular o invasión linfovascular. Esta información permite valorar el pronóstico del paciente y ofertar el tratamiento más acertado.

Por ello es necesario que las nuevas técnicas de biopsia posean la capacidad de encontrar aquellos tumores que alteren el pronóstico del paciente (tumores clínicamente significativos), permitiendo mejorar la adecuación del tratamiento, y, a la vez, tenga la habilidad de obviar a aquellos tumores que no limiten la supervivencia del paciente (tumores clínicamente no significativos), evitando un sobrediagnóstico y un sobretratamiento.

### 1.8.1. Cilindros prostáticos

El estudio histopatológico del conjunto de cilindros tomados en cada área se debe llevar a cabo por separado, independientemente del esquema de biopsia o la técnica empleada. Antes del procesamiento, se realiza un registro del número de cilindros y la longitud de los mismos, ya que la longitud del tejido se correlaciona significativamente con la tasa de detección de CaP<sup>177</sup>. Se debe informar la puntuación de Gleason o el grupo de grado, así como el porcentaje de CaP que contiene cada cilindro<sup>178</sup>.

El adenocarcinoma acinar de próstata es la estirpe celular maligna más frecuente encontrada en las biopsias. Se considera un carcinoma invasivo formado por células epiteliales tumorales que se disponen en forma de diferentes patrones (células sueltas, en sábana, cordones o en glándulas) y las células basales están ausentes<sup>178</sup>.

En ocasiones, es posible que la muestra remitida al Servicio de Anatomía Patológica carezca de material suficiente que dificulte identificar células basales, por lo que se puede confirmar el diagnóstico mediante técnicas de inmunohistoquímica. Los anticuerpos empleados contra las células basales son las citoqueratinas de alto peso molecular (como la 34BE12) y la p63<sup>179</sup>. Debido a que estas técnicas presentan falsos positivos, se recomienda el uso de al menos dos marcadores inmunohistoquímicos<sup>180</sup>.

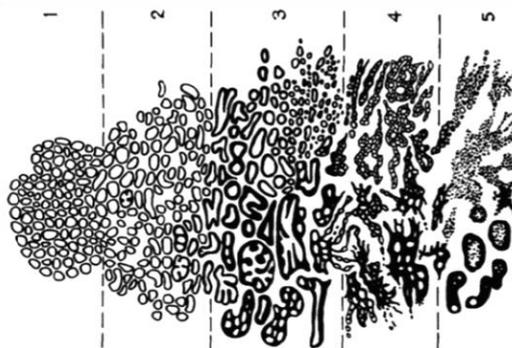
La HG-PIN constituye el final de la pre-invasión de la proliferación neoplásica de las células secretoras que tapizan los ductos y acinos prostáticos. Estas muestran cambios citológicos parecidos al CaP, como el aumento del tamaño del núcleo y la presencia de nucléolo prominente. Se evidencia un acino generalmente de tamaño mediano con células secretoras citológicamente malignas, generalmente estratificadas con, al menos, una capa de células basales presente<sup>181</sup>. Este hallazgo se presenta en el 3-14% de las biopsias y es capaz de predecir CaP en la biopsia repetida hasta en el 23% de los casos<sup>178</sup>. Si se presenta de forma conjunta en la misma biopsia un ASAP y HG-PIN, el riesgo de CaP en la biopsia repetida asciende a un 43%<sup>182</sup>.

La proliferación microglandular atípica (ASAP, atypical small acinar proliferation) presenta los criterios estructurales diagnósticos para el CaP, sin embargo el grado de desestructuración celular es insuficiente para catalogarlo de CaP (por ejemplo, las glándulas proliferantes muestran disposición irregular compatible con patrón infiltrante, sin embargo presentan insuficientes nucléolos prominentes)<sup>178</sup>. Esta lesión se evidencia en el 3% de las biopsias realizadas y presenta un valor predictivo positivo para CaP del 39%. En estos casos, se puede realizar una tinción inmunohistoquímica pudiendo permitir la resolución del conflicto diagnóstico<sup>183</sup>.

### 1.8.2. Clasificación de Gleason

El médico y patólogo Donald Gleason<sup>184,185</sup> desarrolló y validó entre 1966 a 1977 el sistema para graduar el CaP, basándose en el patrón arquitectónico microscópico de la glándula. Desde su validación, se ha mantenido como uno de los sistemas de clasificación pronóstica más importantes, utilizado desde entonces con pequeñas variaciones. La figura 32 muestra el dibujo original publicado en 1977 por Gleason describiendo la diferencia entre los distintos patrones prostáticos<sup>186</sup>.

Figura 32. Gradación de Gleason, imagen original publicada por el Dr. Gleason en 1977, clasificándose de arriba abajo, los patrones histológicos de 1 a 5. Fuente: The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group<sup>186</sup>



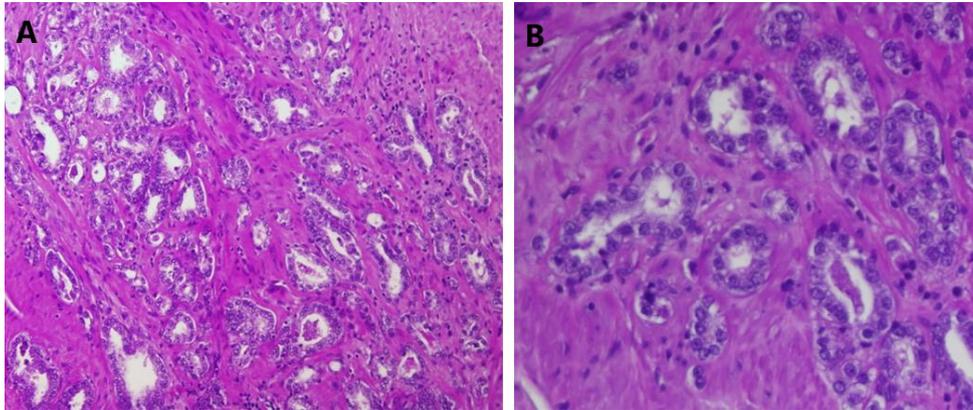
El aumento del grado de Gleason está fuertemente correlacionado con el tamaño del tumor, el estadio clínico más avanzado, la enfermedad metastásica y la disminución de la supervivencia<sup>187</sup>.

El grado se define como la suma de los dos patrones más frecuentes, el primario (más predominante) y el secundario (segundo más predominante). En un sistema de 5 niveles, donde la puntuación se asigna con el número del 1 (patrón histológico más diferenciado) al 5 (menos diferenciado), la puntuación primaria y secundaria se suman para producir una puntuación total o grado; por ejemplo, una lesión con patrón histológico predominante de Gleason 3 y menos patrón 4, presenta un grado de Gleason 7 (3+4). La puntuación varía entre el grado 2 a 10, con un número mayor que indica una mayor mortalidad.

La International Society of Urological Pathology (ISUP) revisó por primera vez en 2005 el sistema de clasificación Gleason<sup>188</sup> y posteriormente en 2014<sup>189</sup>. Actualmente, los grados 2-5 no se pueden asignar en las biopsias y raramente en las piezas quirúrgicas.

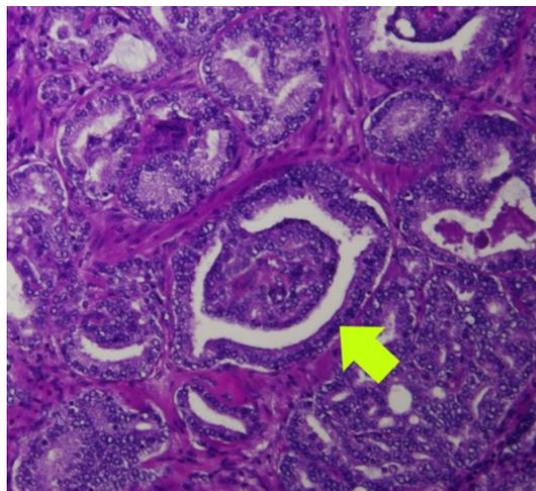
El carcinoma con patrón Gleason de 3, como muestra la Figura 33, es el patrón más comúnmente encontrado. Se asigna al hallazgo de glándulas individuales bien formadas que demuestran un patrón de crecimiento infiltrativo entre las glándulas benignas. Las glándulas son a menudo pequeñas, pero también se permiten glándulas más grandes. Según el consenso ISUP 2014, las glándulas bien formadas que presenten ramificaciones sin formar glándulas cribriformes se consideran patrón 3; sin embargo, si forman glándulas cribriformes, aunque sean pequeñas, se consensuó la consideración de patrón 4<sup>190</sup>.

Figura 33. Patrón Gleason 3 en la pieza de prostatectomía. A. Imagen x10, glándulas pequeñas y bien formadas, pero pierden la arquitectura normal. B. Imagen x20, pérdida del nucléolo



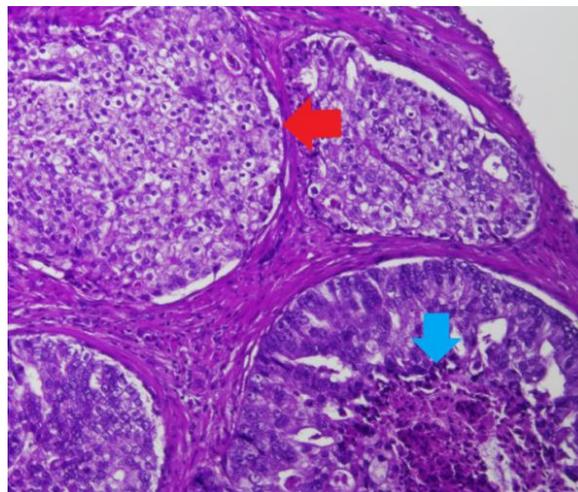
El carcinoma de patrón Gleason de 4, presentado en la Figura 34, demuestra la mayor variabilidad en la morfología, con cuatro patrones arquitectónicos principales: glándulas cribiformes, glomeruloides, fusionadas y mal formadas. El diagnóstico de este patrón Gleason de 4 tiene la mayor variabilidad interobservador, siendo el patrón de diagnóstico más difícil y controvertido el de las glándulas mal formadas. La presencia de un carcinoma de patrón cribiforme se ha asociado con un pronóstico adverso en comparación con otros patrones de CaP Gleason 4<sup>191</sup>. Las glándulas glomeruloides consisten de glándulas malignas dentro de una glándula dilatada unida focalmente a ella, por lo tanto, se asemeja a un glomérulo.

Figura 34. Patrón Gleason 4 en la pieza de prostatectomía, donde se evidencian glándulas desestructuradas y una glándula glomeruloide



El adenocarcinoma de próstata patrón Gleason de 5, como se visualiza en la Figura 35, es el patrón más agresivo y no muestra formación glandular. Consiste en células sueltas formando cordones, nidos sólidos, en disposición lineal o en sábana. La comedonecrosis (definida cuando hay células necróticas intraluminares y/o careorrexis) siempre se considera el patrón Gleason 5, incluso si la necrosis involucra glándulas cribiformes o estructuras glomeruloides que de otro modo se consideraría que representan el patrón 4 <sup>189</sup>.

Figura 35. Patrón Gleason 5 en la pieza de prostatectomía, con zonas de patrón cribiforme con necrosis central (flecha azul) y zonas de patrón sólido (flecha roja)



### 1.8.3. Clasificación ISUP 2014 Y 2018

Uno de los problemas de este sistema de Gleason es que el grado más bajo asignado en las biopsias es de 6, hasta un máximo de 10, existiendo la posibilidad de malinterpretación por parte del paciente, al creer que padece un CaP de riesgo intermedio cuando presentaría un CaP de bajo riesgo. Por ello, tras la conferencia de 2014, se revisó y aprobó un nuevo sistema de clasificación, conocido como Grupo de Grado o “Grade Group” (GG)<sup>192</sup>. Este nuevo sistema clasifica al CaP en 5 niveles, siendo un sistema más simplificado e intuitivo para el asesoramiento de pacientes.

Esta nueva clasificación ha sido validada en múltiples estudios y ha demostrado que presenta un mejor valor pronóstico, en comparación con la clasificación convencional de Gleason<sup>193</sup>. Otra importante ventaja de esta clasificación por grados es la distinción entre el Gleason 7 (3+4) y el Gleason 7 (4+3), ya que aunque ambos son Gleason 7, si predomina el patrón 4, el pronóstico es peor<sup>194</sup>.

El GG fue adoptado para su uso por la 8ª edición de la Clasificación Mundial de Tumores del Sistema Urinario y Órganos Genitales Masculinos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), College of American Pathologists y el manual de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer<sup>195</sup>. Durante el desarrollo de esta 8ª edición, la clasificación GG se ha incluido como parte de los criterios de estadificación del CaP<sup>196</sup>. Como se muestra en la tabla 15, los GG varían de 1 a 5, con el GG 1 con el pronóstico más favorable y el Grupo de Grado 5 con el pronóstico menos favorable.

Tabla 15. Relación entre Grupo de Grado, Puntuación de Gleason y Patrón de Gleason

Grupo de Grado	Puntuación de Gleason	Patrón de Gleason
1	< 6 = 6	< 6 = 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5 ó 5+3
5	9 ó 10	4+5, 5+4 ó 5+5

#### 1.8.4. Cáncer de próstata clínicamente no significativo

El concepto de CaPnocs se ha desarrollado con el paso de las décadas gracias al conocimiento de la evolución y pronóstico de la enfermedad según sus características. El primero en acuñar este concepto fue Stamey y cols.<sup>197</sup>, y posteriormente Epstein y cols.<sup>198</sup>. Históricamente en la literatura, a este tipo de lesión prostática se la ha denominado de distintas formas, así como CaP indolente, de bajo volumen, microfocal, diminuto o mínimo<sup>199</sup>. El concepto de CaPnocs considera a la lesión tumoral de bajo grado, bajo volumen y organoconfinado que, sin tratamiento, presenta una baja posibilidad de progresión clínica o bioquímica, sin alterar la morbimortalidad del paciente. En estudio de prostatectomía radical en pacientes no seleccionados, la incidencia de CaPnocs oscila entre un 5-30%<sup>200</sup>.

##### 1.8.4.1. Criterios anatomopatológicos de CaPnocs

Actualmente, tras la prostatectomía radical, la definición de CaPnocs más usada se basa en la presencia de los siguientes hallazgos anatomopatológicos<sup>201,202</sup>:

1. Gleason  $\leq$  6, sin presencia de patrón 4 ó 5.
2. Enfermedad organoconfinada, sin afectación extracapsular ni de vesículas seminales.
3. Volumen tumoral <0.5 cc.

#### 1.8.4.2. Criterios preoperatorios predictivos de CaPnocs

Múltiples autores han intentado definir un conjunto de características clínicas tras la realización de la biopsia prostática que catalogaran al CaP como clínicamente no significativo, evitando así un sobretratamiento. A pesar de que existen múltiples clasificaciones o conjunto de parámetros, la gran mayoría presentan la limitación de catalogar como CaPnocs a un tercio de los CaPcs<sup>203</sup>.

En 1994 Epstein y cols<sup>204</sup> publicaron sus criterios preoperatorios, conocidos como los Criterios de Epstein. Originalmente eran:

1. Gleason sin patrón 4 o 5.
2. Organoconfinado: sin afectación extracapsular, vesículas seminales o ganglios linfáticos.
3. Volumen tumoral < 0,2 cc.

Estos factores pretendían predecir el riesgo de CaP insignificante tras la prostatectomía radical. Posteriormente, muchos autores han intentado actualizar estos criterios preoperatorios para mejorar la definición de CaPnocs, si bien no existe homogeneidad a la hora de definir qué parámetros y qué valores son los que mejor definen al CaPnocs<sup>205</sup>.

### 1.9. Planteamiento del problema

#### 1.9.1. Variabilidad de las recomendaciones en el esquema de biopsia

A pesar del tiempo que lleva instaurada la BEp en la práctica clínica habitual, no existe un esquema universalmente estandarizado ni en primera biopsia ni en biopsias sucesivas.

Esto es debido a la variabilidad en las recomendaciones de las asociaciones sobre cuál es el esquema de biopsia a seguir, existiendo controversias sobre el número de cilindros a tomar y las áreas a biopsiar.

Tanto European Association of Urology<sup>206</sup> (EAU) como la American Urological Association<sup>207</sup> (AUA) exponen los resultados de estudios que presentan un aumento de la tasa diagnóstica de CaP en la biopsia de 12 cilindros frente a la biopsia sextante en primera biopsia, sin proponer una clara recomendación del esquema de biopsia

óptimo. Tampoco recomiendan el número de cilindros a biopsiar en posteriores biopsias.

La guía de CaP de la ESMO<sup>208</sup> (European Society for Medical Oncology) y la NCCN<sup>124</sup> (National Comprehensive Cancer Network) recomiendan realizar una biopsia prostática con un mínimo de 10-12 cilindros como primera biopsia, aunque no describen la localización donde se deben tomar los cilindros. Estas guías tampoco recomiendan un esquema claro en biopsias sucesivas.

### 1.9.2. Falta de estudios de la rentabilidad diagnóstica de la biopsia dirigida como biopsia sucesiva

Los avances tecnológicos en la RMmp, así como su interpretación en el campo del CaP, han facilitado la creación de escalas de riesgo similares a las ya establecidas en otros órganos (hígado, mama, etc.); permitiendo, por lo tanto, realizar una biopsia prostática dirigida a la lesión hallada en la RMmp.

A pesar de que se ha estudiado la rentabilidad diagnóstica de la BD en la biopsia *in bore*, BD por un SNV y biopsia cognitiva, la gran mayoría de los estudios incluyen pacientes con criterios de inclusión tan laxos (pacientes sin BP, BPN y en VA), que sus conclusiones no se pueden extrapolar a un perfil clínico determinado.

### 1.9.3. Falta de consenso en el procedimiento de biopsia dirigida a la lesión

Faltan estudios que describan cómo influye en la rentabilidad diagnóstica la adición o no de una biopsia sistemática (BS) a la BD, realizándose esta técnica como segunda o sucesiva biopsia.

Esto hay que tenerlo en cuenta, como posteriormente se estudiará, ya que los pacientes con BPN podrían haber desarrollado un CaP en una zona prostática atípica que no se analizó con la biopsia previa. Por lo tanto, en este escenario, había que estudiar si añadir otra BS dirigida, aleatoriamente en la misma zona que la biopsia previa, durante la BD, tendría beneficio clínico desde un punto de vista de la rentabilidad diagnóstica, o si modifica la lateralidad de la zona afecta con respecto a la BD.

#### 1.9.4. Estudio de la rentabilidad diagnóstica entre los cilindros de la BD y BS

Actualmente hay una falta de estudios que demuestren o no la existencia de una mayor rentabilidad diagnóstica de los cilindros de la BD respecto a la BS. Debido a que la BD realiza una obtención de material dirigida a un área, se presenta la necesidad de conocer si la proporción de cilindros positivos de la BD es mayor a la BS, así como el porcentaje de afectación histológica del cilindro. Es importante conocer esto, ya que cambiaría las recomendaciones de la inclusión en un protocolo de VA o tratamiento con braquiterapia.

#### 1.9.5. Estudio de la relación entre CaP y PIRADS

En la actualidad no existen trabajos que estudien la asociación entre CaP y PIRADS exclusivamente en pacientes con BPN con un tamaño muestral que permita presentar sólidas conclusiones de resultados estadísticamente significativos. Aunque esta asociación se encuentra claramente descrita en estudios con pacientes sin BP o en estudios con pacientes mixtos (BP positivas, BPN o sin BP), y probablemente los resultados se puedan extrapolar a pacientes con BPN dado que la clasificación PIRADS es puramente un hallazgo radiológico, es cuanto menos interesante elaborar un trabajo donde únicamente incluya a este perfil de pacientes.

#### 1.9.6. Factores predictivos

No existen en la literatura estudios que determinen qué factores previos a una BD (con o sin la adición de la BS) pueden predecir un resultado histopatológico positivo en pacientes con BPN más allá de asociaciones univariantes. Es útil e interesante el estudio multivariante y la elaboración de un modelo predictivo con nomograma que ayude en la toma de decisiones de realizar o no una BD más BS, no solo con el valor PIRADS, sino también teniendo en cuenta variables accesibles como serían la edad del paciente; valores de PSA, PSAD y VP; así como, la localización de la lesión, o número de cilindros de biopsias previas.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

## 2. Hipótesis y Objetivos

### 2.1 Hipótesis

En los pacientes con sospecha de CaP por elevación de PSA con una o más BPN, a los que se les realiza RMmp y se detecta una o más áreas sospechosas PIRADS entre 3 a 5 según la puntuación de la secuencia dominante (PIRADS versión 2 en adelante), se propone como hipótesis que:

- La realización de una BD mediante un SNV, junto a la adición de una BS de 12 cilindros mejoraría la efectividad y rentabilidad diagnóstica de CaPcs en el protocolo de biopsia sucesiva, sin aumentar significativamente la detección de CaPnocs. Este esquema de biopsia sería, por tanto, una técnica efectiva en el protocolo de biopsia sucesiva.
- La BD permite realizar un diagnóstico de CaP con la necesidad de realizar una menor obtención de cilindros que la BS.
- La proporción de afectación tumoral de los cilindros obtenidos con la BD sería mayor que los cilindros obtenidos con la BS.
- A mayor nivel en la clasificación PIRADS V2, mayor sería la tasa diagnóstica de CaP y mayor el grado de Gleason/ISUP.
- El estudio de los factores predictivos prebiopsia para obtener un resultado anatomopatológico positivo de CaP, tras la realización de una RMmp sospechosa, permitiría definir a que pacientes se les puede evitar realizar una biopsia.

## 2.2 Objetivos

De acuerdo a la hipótesis de trabajo, se plantean los siguientes objetivos:

### 2.2.1 Objetivos primarios

- Evaluar la tasa diagnóstica de la BD más BS, en el CaP y CaPcs.
- Evaluar el beneficio en la adición de la BS a la BD a la lesión, expresado como tasa de diagnóstico, tanto en el CaP total como en el CaPcs y CaPnocs, y la afectación en la lateralidad del CaP.

### 2.2.2 Objetivos secundarios

- Estudiar y comparar la proporción de cilindros positivos con CaP en la BS frente a los cilindros positivos con CaP de la BD.
- Evaluar la relación entre la clasificación PIRADS, CaP/CaPcs y Gleason/ISUP, así como la relación entre la clasificación PIRADS y el número y proporción de afectación de los cilindros.
- Estudiar los factores predictivos previos a la BD más BS, para un resultado anatomopatológico positivo de CaP y realizar un modelo predictivo con nomograma.

# MATERIAL Y MÉTODO

---

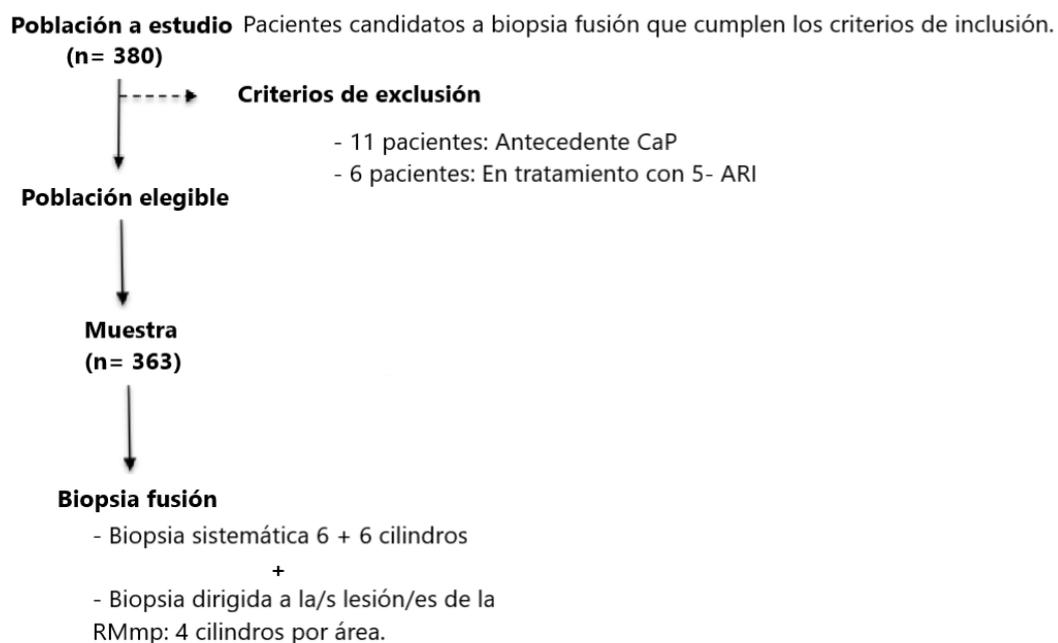
### 3. Material y método

#### 3.1. Diseño del estudio

Estudio de pacientes sometidos a una BD con el equipo Hitachi®/HiVision Preirus y el software de fusión Real-time virtual sonography, en la que se realizan durante el mismo procedimiento y de forma secuencial, la BS y la BD. El registro se realizó de forma prospectiva y el análisis de forma retrospectiva.

El estudio se considera ciego simple en lo que se refiere a la BS ya que se realiza siempre previamente a la BD y siguiendo un esquema preestablecido de 12 cilindros, sin tomar en consideración la localización de las lesiones presentes en la RMmp. La figura 36 muestra el esquema del estudio.

Figura 36. Esquema del estudio



### 3.2. Población a estudio

#### 3.2.1. Marco del estudio

El estudio se ha realizado en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURyC) de Madrid.

La Comunidad de Madrid organiza su territorio sanitario en un Área Sanitaria única desde la implementación de la Ley 6/2009, de 16 de noviembre, (BOCM núm. 274, de 18 de noviembre), de Libertad de Elección en la Sanidad de Madrid. Sin embargo, aún se siguen teniendo en cuenta las Áreas Sanitarias de la Ley 12/2001, de 21 de diciembre.

El HURyC cubre, como muestra la figura 37, la demanda sanitaria del Área Sanitaria 4 de la Comunidad de Madrid, así como recibe pacientes de otras Áreas Sanitarias para la realización de la biopsia. El 7,9% de los pacientes del estudio correspondieron a otras Áreas Sanitarias.

Figura 37. Áreas Sanitarias de la Comunidad de Madrid. Fuente: [www.comunidad.madrid](http://www.comunidad.madrid)



El Área Sanitaria 4, como ilustra la figura 38, se encuentra geográficamente situada al Noroeste del municipio de Madrid, y se encuentra formada por los distritos de Ciudad Lineal, San Blas y Hortaleza. El HURyC presta asistencia a 596.677 ciudadanos según datos de la memoria del 2021.

Figura 38. Distritos municipales que conforman la Gerencia Sanitaria del Área 4



### 3.2.2. Definición de la población diana

La población a estudio la constituyen los pacientes en seguimiento en Consultas Externas del Servicio de Urología del HURyC y de otras Áreas de Salud de las que dependen para dicha técnica.

La biopsia es indicada por el urólogo, siempre y cuando se cumplan los criterios de inclusión previamente pactados en el Servicio de Urología, como a continuación se presentarán.

Finalmente, la realización de la biopsia debe ser aprobada por el único urólogo encargado de realizarla, el Jefe de Sección de la Unidad de Próstata y Andrología del Servicio de Urología del HURyC.

### 3.2.3. Definición de la población elegible

Se considera a la población elegible a aquella población diana que cumpla todos los criterios de inclusión, y ninguno de los criterios de exclusión.

### 3.2.3.1. Criterios de inclusión

La BD más BS se instauró a finales de Noviembre de 2014 en el HURyC, y los criterios para su inclusión se decidieron en base a las recomendaciones de la EAU<sup>18</sup>, versión de aquel año.

Los criterios de inclusión del presente estudio son:

- Varón sin diagnóstico previo de CaP sin límite de edad.
- TR no sospechoso.
- Antecedente de una o más biopsias prostáticas, todas ellas negativas para malignidad.
- Sospecha de CaP por persistencia de elevación de PSA por encima de 4 ng/ml.
- Una o más áreas sospechosas de CaP, catalogadas como PIRADS igual o mayor a 3, en una RMmp de próstata.
- Consentimiento informado por escrito para la realización de la técnica, así como la inducción anestésica.
- Aptos para inducción anestésica por parte del Servicio de Anestesiología.

### 3.2.3.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión en este estudio han sido determinados por el autor del mismo, no siendo criterios de exclusión para la biopsia en el Servicio de Urología. Se ha decidido incluir estos criterios de exclusión para evitar sesgos en variables como el PSA o el VP en la tasa diagnóstica de CaP.

- Pacientes con BP positivas en protocolo de VA.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la 5 ARI, antiandrógenos o análogos LH-RH.
- Pacientes portadores de sonda vesical o antecedente de cirugía prostática.

### 3.3. Muestra y reclutamiento

#### 3.3.1. Tipo de muestreo y reclutamiento

El tipo de muestreo es no probabilístico de tipo consecutivo. Una vez que el urólogo de Consultas Externas solicita una RMmp a un paciente sin diagnóstico de CaP con persistencia de PSA elevado; la RMmp informa de un resultado PIRADS igual o mayor a 3; es apto para la inducción anestésica; es aceptado por el Urólogo encargado de realizar la biopsia; se realiza la biopsia y si no presenta criterios de exclusión, el paciente se incluye en el estudio.

#### 3.3.2. Determinación del tamaño muestral

El tamaño muestral del estudio se considera respecto a los objetivos primarios. El cálculo del tamaño muestral para dichos objetivos se realizará estudiando el tamaño muestral de la comparación de probabilidades <sup>209</sup>, utilizando la fórmula que muestra la figura 39.

Figura 39. Fórmula para el cálculo del tamaño muestral en el estudio de contraste de hipótesis en los que se comparan dos proporciones

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

Esta fórmula permite calcular el tamaño muestral en el estudio de contraste de hipótesis que compara dos proporciones. Donde:

n es el número de sujetos necesarios.

Z $\alpha$  es el valor Z correspondiente al riesgo  $\alpha$ .

Z $\beta$  es el valor de Z correspondiente al riesgo  $\beta$ .

P1 es el valor de la proporción en el grupo control

P2 es el valor de la intervención en el grupo nuevo

P es la media de las dos proporciones (P1 y P2)

El valor  $Z\alpha$  depende la seguridad del estudio y el valor  $Z\beta$  depende de la potencia del test. La tabla 16 estudia los niveles de los valores  $Z\alpha$  y  $Z\beta$  según el nivel de significación estadística, la potencia del test y si la prueba es de 1 o 2 colas.

Tabla 16. Cálculo de los valores de  $Z\alpha$  y  $Z\beta$

Significancia ( $\alpha$ )	Valor de $Z_\alpha$		Potencia ( $1 - \beta$ )	Valor de $Z_\beta$
	Prueba 1 cola	Prueba 2 colas		
			0.80	0.842
0.01	2.326	2.576	0.90	1.282
0.05	1.645	1.960	0.95	1.645
0.10	1.282	1.645	0.99	2.326

La hipótesis alternativa del objetivo principal analítico sería que hay diferencias estadísticamente significativas en el CaP y CaPcs entre la BD y la BS. La hipótesis nula, que no hay diferencias entre la tasa de CaP y CaPcs entre ambas modalidades de biopsia.

El tamaño muestral para el objetivo del estudio se calcula asumiendo un error tipo I o  $\alpha$  de 0.05 (nivel de confianza del 95%), un error tipo II o  $\beta$  de 0.2 (poder estadístico del 80%), para un contraste unilateral de hipótesis. En los pacientes con BS positiva (evento) la proporción de CaP se presupone del 33%, y del 50% en el esquema de la BD. La tasa diagnóstica de la BS en sucesivas biopsias se obtuvo a partir de una serie histórica del Servicio de Urología.

Siendo  $Z\alpha$ : 1,645;  $Z\beta$ : 0,842; P1: 0,33; P2: 0,50; P: 0,41 y aplicando la fórmula previamente descrita, el tamaño muestral asciende a 103 pacientes.

Aunque los objetivos secundarios no determinan la necesidad de aumentar el tamaño muestral del estudio, el autor considera la posibilidad de continuar la inclusión de pacientes durante el periodo de reclutamiento del estudio e incluir tantos pacientes como para alcanzar un tamaño muestral que incluya las necesidades de todos los objetivos del estudio.

El cálculo del tamaño muestral para la comparación de la proporción de cilindros positivos entre la BS y la BD se realiza también con la fórmula previamente descrita en la figura 39. Asumiendo un error tipo I o  $\alpha$  de 0.05 (nivel de confianza del 95%), un error tipo II o  $\beta$  de 0.2 (poder estadístico del 80%), para un contraste unilateral de

hipótesis. En los pacientes con biopsia positiva (evento), una proporción de cilindros afectados de CaP se presupone del 8% en el esquema de BS, y del 30% en el esquema de la BD. La proporción de cilindros afectados en la BS en sucesivas biopsias se obtuvo a partir de la serie histórica del Servicio de Urología.

Siendo  $Z\alpha$ : 1,645;  $Z\beta$ : 0,842;  $P1$ : 0,8;  $P2$ : 0,30;  $P$ : 0,19, y aplicando la fórmula previamente descrita, el tamaño muestral asciende a 38 eventos. Dado que se estima que el 50% de los pacientes presentarán la biopsia positiva (evento), el número total de pacientes para reclutar asciende a 76 pacientes.

El cálculo del tamaño muestral para estudiar los factores predictores prebiopsia para un resultado anatomopatológico positivo de CaP, se calcula a partir de la fórmula clásica de Freeman mostrada en la figura 40.

Figura 40. Fórmula clásica de Freeman para el cálculo del tamaño muestral, siendo  $n$  el número de sujetos necesarios y  $k$  el número de variables independientes

$$n=10*(k+1)$$

Siendo  $k$ : 10, y aplicando la fórmula descrita, el número de pacientes a reclutar asciende a 110. Para evitar sesgos en el análisis multivariante<sup>209</sup>, se llevará a cabo la estrategia de adquirir un mínimo de 10 eventos por variable.

El tamaño muestral necesario asciende a 290 pacientes. Dado que se espera una proporción de pérdidas del 10%, se reclutará un mínimo de 319 pacientes. No obstante, para alcanzar la mayor potencia estadística del estudio, se incluirán tantos pacientes como sea posible.

### 3.3.3. Marco temporal del reclutamiento

El protocolo de biopsia se redactó en septiembre de 2014 y el reclutamiento se inició en enero de 2015. Dado el tamaño muestral necesario para el estudio, se concluyó que el reclutamiento se llevaría a cabo en 4 años, aunque como se ha dicho, se continuarán reclutando pacientes para aumentar la potencia estadística del estudio.

### 3.4. Rutina del estudio y procedimiento de biopsia

#### 3.4.1. Decisión para realizar una biopsia dirigida más una biopsia sistemática

La indicación de biopsia se decide por los Urólogos del HURyC, mediante el protocolo establecido en el Servicio de Urología; en aquellos pacientes con al menos una BPN para CaP y persistencia de sospecha de CaP. Esta sospecha se fundamenta en que el paciente presenta un valor persistentemente elevado del PSA por encima de 4 ng/ml, sin establecer un valor máximo, dejando la solicitud de la RMmp en manos del Urólogo.

Los pacientes son entonces informados de la necesidad de realizar una RMmp, con el fin de hallar una o más áreas sospechosas de malignidad en la RMmp. Una vez realizada la RMmp, si se confirma el hallazgo de una o más áreas sospechosas de CaP (lesiones PIRADS 3, 4 o 5), se le explica la necesidad de realizar una BD a la lesión de la RMmp más una BS transperineal, aleatoria y sistemática de 12 cilindros (6 cilindros de cada lóbulo) durante el mismo acto. Posteriormente se le explica el procedimiento a seguir, así como la técnica y posibles complicaciones.

A continuación, se le entrega el consentimiento informado de la biopsia (Anexo 1), el volante del preoperatorio, la cita para la valoración preanestésica y un documento informativo donde se especifica la preparación prebiopsia (Anexo 2).

Los pacientes que son canalizados desde otras Áreas de Salud de la Comunidad de Madrid son valorados por el Urólogo encargado de realizarla, quien decide si son candidatos aptos o no para la misma. Una vez aceptados, el procedimiento a seguir es el mismo que a los pacientes del propio Área de Salud.

Diez días antes de realizar la biopsia, se les informa telemáticamente del día que se ha programado la intervención, así como se les recuerda la información a seguir para la preparación prebiopsia y los pasos a seguir el día de la biopsia.

#### 3.4.2. RMmp de próstata

El equipo de RMmp utilizado para este estudio corresponde al Ingenia (Philips Meridical Sistem, Best, The Netherlands). Consiste en un equipo de 1,5T sin necesidad de coil endorrectal. El radiólogo es único y está altamente especializado en la técnica. Se realiza una secuencia inicial en T1 como estudio anatómico y para descartar hemorragias. Posteriormente se realizan las secuencias potenciadas en T2, secuencia DWI y secuencia de contraste (actualmente esta secuencia únicamente se realiza si existen dudas en la secuencia T2 y en DWI). Las lesiones se clasifican según la

puntuación de la secuencia dominante aplicando el PIRADS V2 y desde la fecha de su actualización, aplicando el PIRADS V2.1. No existe consenso en lo referente a la preparación más adecuada, siendo los aspectos a considerar:

- Ayuno de 6 horas, como en toda exploración con contraste.
- Abstinencia sexual de 3 días, para conseguir una adecuada distensión de vesículas seminales y mayor hiperintensidad de la glándula en T2.
- Enema de limpieza para la ampolla rectal, a fin de evitar artefactos secundarios a dishomogeneidad del campo magnético.
- Glucagón, para disminuir el peristaltismo intestinal y por ende los posibles artefactos generados por las asas intestinales situadas en pelvis.
- No es necesario que la vejiga se encuentre distendida; es más, dado la duración de la exploración se recomienda que el paciente orine antes de empezar aumentando su confort y disminuyendo artefactos por movimiento.
- Para evitar la alteración que especialmente sobre la secuencia de DWI generan la hemorragia y/o la fibrosis post-biopsia, se recomienda demorar la RM entre 6-8 semanas desde la realización de una biopsia previa.

#### 3.4.3. Sistemática prebiopsia

La preparación consiste en la administración de un enema de limpieza de 250 ml, 2-3 horas antes de la biopsia y la profilaxis antibiótica consistía en levofloxacino oral 500 mg 1 comprimido dos horas antes de la intervención como se indica en el Anexo 2. Se recomienda al paciente el día previo a la biopsia mantener una dieta astringente de bajo residuo y dieta absoluta 8 horas antes de la biopsia. El paciente debe acudir acompañado y en dieta absoluta.

El protocolo en pacientes en tratamiento con fármacos antiagregantes o anticoagulantes es el siguiente:

El ácido acetil salicílico (AAS) de 100 mg no se suspende. Sin embargo, otros fármacos antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel, trifusal o prasugrel se sustituyen por AAS de 100 mg. En pacientes en tratamiento con AAA de 300 mg se sustituye por AAS de 100 mg. En pacientes con muy alto riesgo trombótico se toman decisiones individualizadas según su riesgo cardiovascular.

El acenocumarol y otros anticoagulantes son sustituidos por heparina de bajo peso molecular según el protocolo propio del Servicio de Hematología.

#### 3.4.4. Sistemática el día de la biopsia

La biopsia se lleva a cabo en régimen ambulatorio. El paciente se presenta en la Secretaría de Quirófano de la planta 9º Centro del HURyC y entrega los volantes de ingreso. Una vez recibido, se le asigna una cama en la sala de espera prequirúrgica. Posteriormente es llevado al antequirófano, donde el urólogo, anestesista y personal de enfermería vuelve a realizar la anamnesis, confirmando la identidad del paciente, se valoran las alergias medicamentosas conocidas, enfermedades y tratamientos concomitantes.

A continuación, se comprueba la correcta realización de la sistemática prebiopsia por parte del paciente, así como la cumplimentación, aceptación y firma del consentimiento informado de la biopsia y del procedimiento anestésico, realizándose la primera parte del Checklist.

#### 3.4.5. Procedimiento de la biopsia

##### 3.4.5.1. Personal en quirófano

El personal facultativo en quirófano corresponde al médico anestesista, urólogo, inicialmente un radiólogo y un médico interno residente en la especialidad de Urología, para asistir al urólogo. También se incluye a dos enfermeras, un auxiliar de enfermería y un celador.

##### 3.4.5.2. Anestesia

La técnica anestésica empleada es la sedación profunda para evitar movimientos involuntarios del paciente, así como para evitar el dolor al realizar las biopsias a través del periné. No existe un protocolo anestésico establecido ni un único anestesista asignado para este tipo de intervención. La elección de los fármacos prescritos depende del criterio del anestesista.

##### 3.4.5.3. Posición del paciente

El paciente se coloca en decúbito supino para la inducción anestésica. Una vez anestesiado, se coloca en posición de litotomía con la ayuda de unas perneras rígidas.

#### 3.4.5.4. Ecógrafo y SNV, fusión de las imágenes

El equipo de ecografía para llevar a cabo la biopsia es el Hitachi®/HiVision Preirus, como se presentó en la figura 26, con un transductor biplanar (EUP-U533) y un brazo articulado Stepper Micro-Touch® (BK Medical) con montura a la mesa adaptado para el equipo para la biopsia transperineal, como muestra la figura 41. El equipo emplea un generador magnético, figura 42, que coordina el movimiento de la imagen ecográfica con el de la RM mediante un registro rígido.

Figura 41. Brazo articulado Stepper Micro-Touch® (BK Medical) con montura a mesa



Figura 42. Generador magnético



El software de fusión es el RVS (Real-time virtual sonography) de Hitachi® (Hitachi Medical System SLU, Madrid, España), que parte de una plataforma general que se ha adaptado a la biopsia prostática y que permite la fusión tanto de TC como de RM con las imágenes de ecografía en tiempo real o de elastografía.

Para la toma de los cilindros se utiliza la pistola inventariable Magnum® Biopsy Instrument (Bardcare, USA) con sus correspondientes agujas de 18 G Magnum® Needles (Bardcare, USA) como muestra la Figura 43.

Figura 43. A la derecha, la pistola inventariable Magnum® Biopsy Instrument (Bardcare, USA), a la izquierda, sus correspondientes agujas Magnum® needles (Bardcare, USA). La aguja de biopsia de 18 G es la rosa. Fuente: [www.bardcare.com/clinicians/products/view-products/prostate-biopsy/magnum-instrument](http://www.bardcare.com/clinicians/products/view-products/prostate-biopsy/magnum-instrument)



Una vez que el paciente se encuentra sedado, se coloca con perneras en posición de litotomía. A continuación, se sitúa al generador magnético a la derecha de su pelvis y se instala el brazo articulado con la montura a la mesa para evitar movimientos involuntarios que produzcan una fusión subóptima.

Finalmente se realiza el rasurado de la zona si precisa, se realiza la antisepsia con povidona yodada desde el pubis a los muslos y se procede a la colocación de un campo estéril. Si el paciente presenta alergia al yodo, se realiza con clorhexidina 2%.

El día previo a la biopsia se carga la información de la RMmp en el equipo de ecografía y se realiza el marcaje de las áreas sospechosas descritas por el radiólogo en la secuencia T2.

Una vez que se realiza la ecografía transrectal, se seleccionan elementos anatómicos apreciables tanto en la RMmp como en la ecografía, realizando la “fusión” de ambas

técnicas de imagen. En la práctica clínica habitual, estas imágenes visibles en ambas técnicas son quistes, calcificaciones o la propia uretra, de tal forma que el SNV fusiona ambas imágenes en base a estos elementos. Una vez fusionadas ambas imágenes, el SNV indica en la imagen de ecografía, dónde se localizan las áreas sospechosas marcadas en la RMmp. La toma de cilindros se realiza a través del periné. En el HURyC, la técnica de biopsia se realiza de forma manual sin templete.

#### 3.4.6. Descripción de los esquemas de biopsia

En todos los pacientes se llevan a cabo dos esquemas de biopsias distintos. El primero que se realiza es una BS, aleatoria transperineal en la ZP de cada lóbulo, obteniendo un total de 12 cilindros, 6 cilindros por lóbulo. Esta biopsia se realiza de forma reglada, independientemente de la localización de las lesiones de la RMmp.

Posteriormente se realiza la BD a las lesiones de la RMmp, tomando habitualmente 4 cilindros de cada AS.

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

Los cilindros se envían por separado en frascos estériles con formol al 10%, rotulándose según corresponda. El patólogo informa sobre el número de cilindros afectados, el porcentaje de afectación tumoral de cada cilindro y de la puntuación Gleason o ISUP.

#### 3.4.8. Valoración complicaciones

Las infecciones se evitan con la pauta profiláctica descrita. Si el paciente no la hubiera tomado, se pauta cefazolina 2gr intravenosa media hora antes de la biopsia.

Una vez realizada la técnica, se coloca un apósito compresivo para evitar el sangrado cutáneo. El paciente es trasladado a la unidad de vigilancia postquirúrgica, donde se confirma su estado general, el grado de dolor mediante una escala visual y es dado de alta una vez se ha confirmado la buena tolerancia oral y la micción.

### 3.5. Criterios para Cáncer de próstata

La variable más relevante del estudio es el resultado anatomopatológico positivo para CaP en la biopsia. Sin embargo, se debe diferenciar el CaP global (CaP) del CaPcs.

#### 3.5.1. Cáncer de próstata global

El CaP se define por un resultado anatomopatológico positivo para CaP hallado en al menos un cilindro, sea un Gleason  $\geq 6$  o un grupo ISUP  $\geq 1$ . Independientemente del número de cilindros afectados o el porcentaje de afectación.

#### 3.5.2. Cáncer de próstata clínicamente significativo

Desde el punto de vista histológico, en este estudio, el CaPcs se define como aquel que cumpla al menos uno de los siguientes criterios:

- Clasificación Gleason  $\geq 7$  (3+4) o grado ISUP  $\geq 2$ .
- Afectación de  $>2$  cilindros prostáticos.
- Proporción tumoral de  $>50\%$  en al menos un cilindro.

### 3.6. Variables del estudio

La metodología y los resultados han sido reportados de acuerdo con las recomendaciones del grupo de consenso START (Standards of Reporting for MRI-Targeted Biopsy Studies)<sup>210</sup>. A continuación, se presenta la definición de las variables de interés, categorización y medidas utilizadas.

#### 3.6.1. Variables demográficas

- Edad

Variable independiente, cuantitativa discreta. El valor de la edad se determina el día que se realiza la biopsia y se recoge en años con números enteros, sin tener en cuenta los meses o fracciones de años.

### 3.6.2. Variables clínicas

#### 3.6.2.1. Antecedentes Personales

- Número de cilindros previos

Variable independiente, cuantitativa discreta. El valor numérico sin decimales expresa el número de cilindros de cualquier biopsia prostática previa a la BD más BS.

- Número de biopsias prostáticas previas

Variable independiente, cuantitativa discreta. El valor numérico sin decimales expresa el número de biopsias prostáticas previas a la BD más BS.

#### 3.6.2.2. En analítica sanguínea

- PSA total y PSA libre

Variables independientes, cuantitativas continuas. El valor se expresa en ng/ml aceptando una cifra decimal.

- Densidad PSA

Variable independiente, cuantitativa continua. El valor se expresa en ng/ml/cc siendo el resultado de dividir el PSA total entre el volumen prostático de la RMmp.

#### 3.6.2.3. En la RMmp

- Volumen prostático

Variable independiente, cuantitativa continua. El volumen prostático se calcula mediante la fórmula del elipsoide y se expresa en cc, con un nivel de definición de un decimal.

- Número de áreas sospechosas

Variable independiente, cuantitativa discreta. El número de áreas sospechosas se recoge en unidades con números enteros.

- PIRADS V2-V2.1 de las áreas sospechosas

Variable independiente, cualitativa ordinal. El valor del PIRADS del área sospechosa se recoge de 1 a 5. Se describirán tantos valores PIRADS como áreas sospechosas. Las áreas sospechosas se enumerarán desde lesión 1 a lesión N, siendo N el número total de áreas sospechosas descritas.

- Lateralidad de las áreas sospechosas

Variable independiente, cualitativa politómica. Se describirá la localización de las áreas sospechosas en derecha, izquierda o bilateral.

- Zona de la lesión

Variable independiente, cualitativa politómica. Se describirá la localización de las áreas sospechosas en periférica, transición, central y estroma fibromuscular.

- Nivel de la lesión

Variable independiente, cualitativa politómica. Se describirá la localización de las áreas sospechosas en base, medio y ápex.

### 3.6.3. Variables de la biopsia

#### 3.6.3.1. Variables de la biopsia sistemática

- Número de cilindros aleatorios derechos

Variable independiente, cuantitativa discreta. Se recogerá el número de cilindros obtenidos de forma aleatoria en el lóbulo derecho.

- Número de cilindros aleatorios izquierdos

Variable independiente, cuantitativa discreta. Se recogerá el número de cilindros obtenidos de forma aleatoria en el lóbulo izquierdo.

#### 3.6.3.2. Variables de la biopsia dirigida

- Número de cilindros de las áreas sospechosas

Variable independiente, cuantitativa discreta. Se recogerá el número de cilindros obtenidos de forma dirigida a cada área sospechosa descrita en

la RMmp. Las áreas sospechosas se enumerarán desde lesión 1 a lesión N, siendo N el número total de áreas sospechosas descritas.

#### 3.6.4. Variables anatomopatológicas

##### 3.6.4.1. Variables de la biopsia sistemática

- Histología de los cilindros aleatorios derechos.

Variable independiente, cualitativa ordinal. La descripción anatomopatológica del CaP en los cilindros derechos se llevará a cabo según la clasificación ISUP grupo de grado. Esta clasificación de grupos categoriza al CaP en grupo de 1 a 5. En los pacientes donde se presente la histología con el valor Gleason, se cambiará para estandarizar resultados a ISUP grupo de grado.

- Proporción de cilindros aleatorios derechos afectados

Variable independiente, cuantitativa continua. Se describe en forma de porcentaje, el número de cilindros afectados por CaP dividido entre el número total de cilindros biopsiados en el lóbulo derecho. El porcentaje se expresa con un nivel de definición de un decimal.

- Proporción de tumor en los cilindros aleatorios derechos.

Variable independiente, cuantitativa continua. Se describe en forma de porcentaje, dividiendo la longitud de tejido afectado por CaP entre la longitud total del cilindro. Se toma como referencia el porcentaje más alto de todos los cilindros tomados del lóbulo derecho. El porcentaje se expresa con un nivel de definición de un decimal.

- Histología de los cilindros aleatorios izquierdos

Variable independiente, cuantitativa discreta. La descripción anatomopatológica del CaP en los cilindros izquierdos se lleva a cabo según la clasificación ISUP grupo de grado. En los pacientes donde se presente la histología con el valor Gleason, se cambiará para estandarizar resultados a ISUP grupo de grado.

- Proporción de cilindros aleatorios izquierdos afectados

Variable independiente, cuantitativa continua. Se describe en forma de porcentaje, el número de cilindros afectados por CaP dividido entre el número total de cilindros biopsiados en el lóbulo izquierdo. El porcentaje se expresa con un nivel de definición de un decimal.

- Proporción de tumor en los cilindros aleatorios izquierdos

Variable independiente, cuantitativa continua. Se describe en forma de porcentaje, dividiendo la longitud de tejido afectado por CaP entre la longitud total del cilindro. Se toma como referencia el porcentaje más alto de todos los cilindros tomados del lóbulo derecho. El porcentaje se expresa con un nivel de definición de un decimal.

#### 3.6.4.2. Variables de la biopsia dirigida

Se realiza una biopsia dirigida a cada una de las áreas sospechosas descritas en la RMmp. Las áreas sospechosas se enumerarán desde lesión 1 a lesión N, siendo N el número total de áreas sospechosas descritas.

- Histología de los cilindros de las áreas sospechosas.

Variable independiente, cualitativa ordinal. La descripción anatomopatológica del CaP en los cilindros se lleva a cabo según la clasificación ISUP grupo de grado. En los pacientes donde se presente la histología con el valor Gleason, se cambiará para estandarizar resultados a ISUP grupo de grado.

- Proporción de cilindros de las áreas sospechosas afectados.

Variable independiente, cuantitativa continua. Se describe en forma de porcentaje, el número de cilindros afectados por CaP dividido entre el número total de cilindros biopsiados en el área sospechosa. El porcentaje se expresa con un nivel de definición de un decimal.

- Proporción de tumor de las áreas sospechosas.

Variable independiente, cuantitativa continua. Se describe en forma de porcentaje, dividiendo la longitud de tejido afectado por CaP entre la longitud total del cilindro. Se toma como referencia el porcentaje más alto de todos los cilindros tomados del área sospechosa. El porcentaje se expresa con un nivel de definición de un decimal.

### 3.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico comprende una parte descriptiva y posteriormente una parte analítica:

#### 3.7.1. Estadística descriptiva

Previamente al análisis descriptivo de las variables cuantitativas, se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar el tipo de distribución que siguen las variables. El análisis descriptivo de las variables cuantitativas con distribución normal, se realizará mediante la determinación de la media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustan a la normalidad, serán descritas con la mediana y el rango intercuartílico (RI), expresado en forma de p25-p75. Para la descripción de las variables cualitativas, se presentarán mediante frecuencias absoluta (n) y relativa (%).

#### 3.7.2. Estadística analítica

Se estudiará la comparación de la proporción de CaP y CaPcs entre la BD y BS mediante el Test de Chi cuadrado.

La comparación de la proporción de los cilindros positivos para cada modalidad de biopsia se realizará con el test de Student para datos pareados.

La relación entre PIRADS (3, 4 y 5) y CaP se estudiará con el test Chi cuadrado y la relación entre PIRADS (3, 4 y 5) y el grupo de grado ISUP, se estudiará con el test de Chi cuadrado.

Se estudian las variables predictivas mediante un análisis multivariante. El análisis estadístico a emplear será un modelo de regresión logística binaria. Las variables propuestas para el modelo predictivo serán: edad, cilindros previos, PSA total, PSA libre, PSAD, VP, clasificación PIRADS v2.1 de la lesión, zona de la lesión (transición, central, periférica o estroma fibromuscular), nivel de la lesión (ápex, medio o base) y localización (unilateral o bilateral).

Se realiza una estrategia backward de razón de verosimilitud, estableciendo el nivel de significación en  $p < 0.05$  para obtener el modelo final.

La validez interna del modelo se evaluará empleando el test Hosmer-Lemeshow. Para evaluar la precisión del modelo se calculará el AUC. Se diseñará un nomograma y una fórmula matemática. Para todos los análisis el valor de significación estadística corresponderá a un valor  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v12.

### 3.8. Procedimientos éticos

La participación en este estudio no supuso un riesgo adicional para el paciente, ya que se llevó a cabo según las recomendaciones de la EAU<sup>206</sup> y la AUA<sup>207</sup> y dentro del marco de la práctica clínica habitual del Servicio de Urología del HURyC de Madrid.

#### 3.8.1. Autorización del comité ético

El estudio ha recibido la autorización del Comité Ético del HURyC para uso de los datos obtenidos (Anexo 3).

# RESULTADOS

---

#### 4. Resultados

El estudio se inició en Noviembre del 2014 y finalizó en Enero de 2021. Durante este periodo se realizaron 380 BD más BS en pacientes con BPN. Cada BD más BS corresponde a un paciente distinto y en el caso de que un paciente tuviera más de una realizada en ese periodo, se incluyó la primera. La figura 36 muestra el diagrama de flujo del estudio. Se excluyeron del estudio 11 pacientes por presentar el antecedente de CaP y 6 pacientes por encontrarse en tratamiento con inhibidores de la 5 alfa reductasa. Por lo tanto, la muestra elegida consta de 363 pacientes.

La edad media (DE) de la muestra fue de 66,8 años (7,3 años); una mediana (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>) de PSA en el momento de la RMmp de 8,3 ng/ml (6,5-11,2 ng/ml); una mediana (P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>) de VP de 56 cc (40-75 cc); una media (DE) de biopsias previas de 1,89 (1,0) y una media (DE) de 19 (11,6) cilindros previos. Las características clínicas de la población se describen en la tabla 17.

Tabla 17. Características clínicas de la población del estudio

	Total	
N Pacientes	363	
Edad, años, media ± DE	66,3	7,3
PSA total, ng/ml; mediana (RI)	8,3	6,4-11,1
PSA libre, ng/ml; mediana (RI)	1,0	0,7-1,5
PSAC; mediana (RI)	0,1	0,1-0,2
PSAD, ng/ml/cc; mediana (RI)	0,2	0,1-0,3
VP, cc; Mediana (RI)	56	40-70
N biopsias previas; media± DE	1,9	1,0
N cilindros previos; media± DE	19,0	11,6

Se describieron 485 áreas sospechosas en las 363 RMmp incluidas. En 272 pacientes (74,9%) se describió una única área sospechosa. En 69 pacientes (19,0%) se describieron 2 áreas. En 17 pacientes (4,7%) se describieron 3 áreas. En 4 pacientes (1,1%) se describieron 4 áreas. En un paciente (0,3%) se describieron 5 áreas sospechosas. La media de áreas por paciente es de 1,3 áreas (DE: 0,7). Las características de las áreas sospechosas se describen en la tabla 18.

De las 454 áreas sospechosas informadas, 126 áreas (27,7%) corresponden a PIRADS 3, 233 áreas (51,3%) corresponden a PIRADS 4 y 95 áreas (21,0%) corresponden a PIRADS 5.

Respecto a la lateralidad de las lesiones, 213 lesiones (46,9%) se describen en el lóbulo derecho, 209 lesiones (46,0%) en el lóbulo izquierdo y 32 lesiones (7,1%) en ambos lóbulos. En relación a la localización de las lesiones, 112 lesiones (24,7%) se describieron en la ZT, 199 lesiones (43,8%) en la ZP, 110 lesiones (24,2%) en la ZC y 33 lesiones (7,3%) en el estroma fibromuscular anterior. Respecto al nivel de la lesión, 109 lesiones (24,0%) se describieron en la base, 208 lesiones (45,8%) a nivel medio y 137 lesiones (30,2%) en el ápex.

Tabla 18. Características de las áreas sospechosas descritas por la RMmp

	Total
Áreas, n	454
Área por paciente, media (DE)	1,3 (0,7)
<b>N áreas por paciente, n (%)</b>	
1	272 (74,9%)
2	69(19,0%)
3	17 (4,7%)
4	4 (1,1%)
5	1 (0,3%)
<b>N áreas por PIRADS, n (%)</b>	
3	126 (27,7%)
4	233 (51,3%)
5	95 (21,0%)
<b>Lateralidad, n (%)</b>	
Derecho	213 (46,9%)
Izquierdo	209 (46,0%)
Bilateral	32(7,1%)
<b>Zona de la lesión, n (%)</b>	
Transición	112 (24,7%)
Periférica	199 (43,8%)
Central	110 (24,2%)
Estroma fibromuscular	33 (7,3%)
<b>Nivel, n (%)</b>	
Base	109 (24,0%)
Medio	208 (45,8%)
Ápex	137 (30,2%)

#### 4.1. Tasa diagnóstica de la BD más una BS

En el estudio se incluyeron 363 pacientes a los que se les sometió en el mismo acto a una BS de 6 cilindros derechos y 6 cilindros izquierdos, junto con una BD de cada una de las lesiones descritas en la RMmp, con una media de 4 cilindros por lesión.

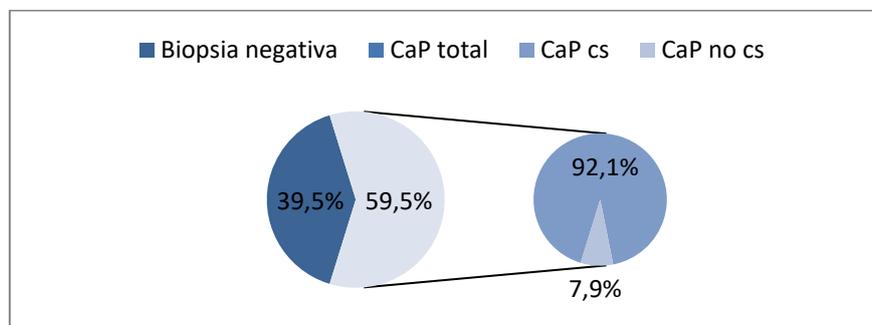
##### 4.1.1. Tasa diagnóstica de la BS más BS en el CaP

De los 363 pacientes biopsiados, 216 pacientes fueron diagnosticados de CaP, un 59,5%.

##### 4.1.2. Tasa diagnóstica de la BD más BS en el CaPcs

De los 216 pacientes diagnosticados de CaP, 199 pacientes (el 92,1%), presentaron un CaPcs. Del total de los pacientes del estudio, el 54,8% presentaron un CaPcs. La Figura 44 muestra la iconografía de los resultados.

Figura 44. Esquema del resultado de la BD más la BS



#### 4.2. Tasa diagnóstica de la BD y adición de la BS

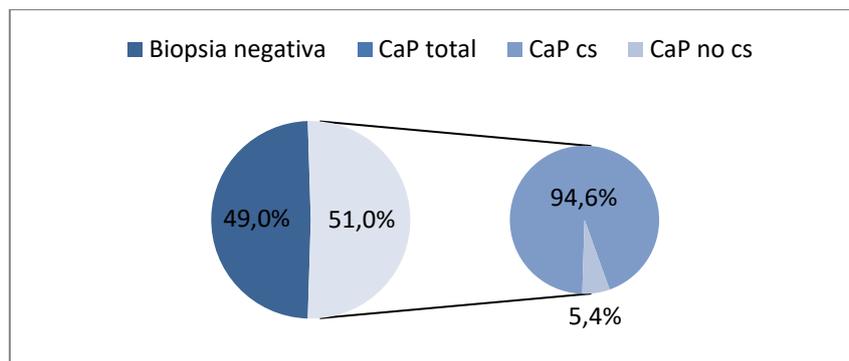
##### 4.2.1. Tasa diagnóstica de la BD en el CaP

De los 363 pacientes biopsiados, 185 pacientes fueron diagnosticados de CaP en la BD, un 51,0%.

4.2.2. Tasa diagnóstica de la BD en el CaPcs

De los 185 pacientes diagnosticados de CaP en la BD, 174 pacientes (el 94,6%), presentaron un CaPcs. De todos los pacientes biopsiados, el 47,9% presentaron un CaPcs. La figura 45 muestra la iconografía de los resultados.

Figura 45. Esquema del resultado de la biopsia dirigida



4.3. Adición de la BS a la BD

4.3.1. Adición de la BS a la BD en el CaP

La BS diagnosticó en la serie a 148 pacientes, un 40,8% del total biopsiado, en comparación con los 185 pacientes diagnosticados con la BD ( $p < 0.001$ ). De estos 148 pacientes, 31 de ellos presentaban la BD negativa. Por lo tanto, la adición de la BS a la BD, supuso un aumento del diagnóstico de CaP del 51,0% al 59,5%. La tabla 19 compara el resultado anatomopatológico de la BS frente a la BD.

Tabla 19. Tabla de contingencia, biopsia dirigida frente a biopsia sistemática en el CaP

		Biopsia sistemática		Total
		+	-	
Biopsia dirigida	+	117	68	185
	-	31	147	178
Total		148	215	363

#### 4.3.2. Adición de la BS a la BD en el CaPcs

De los 148 pacientes diagnosticados de CaP por la BS, 118 pacientes (el 79,7%) presentaron un CaPcs. Del total de los pacientes del estudio, el 32,5% presentaron un CaPcs en esta modalidad de biopsia. Como muestra la tabla 20, en comparación con los 118 pacientes diagnosticados de CaPcs por la BS, la BD diagnosticó a 174 pacientes ( $p < 0.001$ ).

Tabla 20. Tabla de contingencia, biopsia dirigida frente a biopsia sistemática en el CaPcs

		Biopsia sistemática		Total
		+	-	
Biopsia dirigida	+	97	77	174
	-	21	168	189
Total		118	245	363

De estos 118 pacientes con CaPcs en la BS, 21 de ellos presentaban la BD negativa. Otros 4 pacientes presentaban en la BD un CaPnocs, dado que la BS presentó un CaPcs, esto supuso un cambio en el la significación clínica. Por lo tanto, la adición de la BS a la BD, supuso un aumento del diagnóstico de CaPcs del 6,9% (25/363). El 5,7% por un diagnóstico de la BS (BD negativa) y el 1,2% por un cambio en la clasificación.

La adición de la BS a la BD supuso el diagnóstico de CaPnocs en 8 pacientes, un 2,2% respecto al total (8/363). La BS clasificó a 13 pacientes como CaPnocs mientras que la BD lo clasificó de CaPcs.

#### 4.3.3. Cambio en la lateralidad en la adición de la BS a la BD

De los 174 pacientes diagnosticados de CaP por la BD, en 32 pacientes (18,4%) la BS supuso una modificación de la lateralidad de la lesión con respecto a la localización del área de la RMmp. La tabla 21 muestra la modificación en la lateralidad en pacientes con y sin CaP. De estos 32 pacientes con CaP contralateral, 11 pacientes presentaban un CaPcs (en 2 pacientes por afectación contralateral y en 9 pacientes por afectación bilateral de la BS). La

tabla 22 muestra el diagnóstico de CaP, CaPcs y CaPnocs de la BS y su localización con respecto a la localización del área sospechosa positiva.

Tabla 21. Modificación de la lateralidad del cáncer de próstata que produce la biopsia sistemática sobre la localización del área sospechosa en la RMmp, en pacientes con área sospechosa positiva, negativa y el total

		Localización de CaP en BS			
		Derecho	Izquierdo	Bilateral	
Área sospechosa	CaP +	Derecho	12	8	5
		Izquierdo	9	10	10
	CaP -	Derecho	9	6	4
		Izquierdo	5	3	4
	Total	Derecho	21	14	9
		Izquierdo	14	13	14

Tabla 22. Localización del CaP, CaPcs y CaPnocs diagnosticado por la BS respecto al CaP diagnosticado por la BD

		CaP		
		CaPcs	CaPnocs	Total
Localización de CaP en BS respecto a BD	Ipsilateral	5	17	22
	Contralateral	2	15	17
	Bilateral	9	6	15

#### 4.4. Estudio de los cilindros

##### 4.4.1. Estudio de los cilindros en la BS y BD

Se ha realizado un total de 6.172 cilindros en los 363 pacientes, 1.816 cilindros corresponden a la BD y 4.356 cilindros corresponden a la BS. Como indica la tabla 23, se ha realizado una media de 4 cilindros por paciente en la BD y 12 cilindros por paciente en la BS. El porcentaje de cilindros positivos por paciente es del 29,7% y del 8,0% en la BD y BS respectivamente ( $p < 0,001$ ).

En el paciente con resultado AP positivo para CaP, la media de cilindros positivos es de 2,9 y 2,4 para la BD y BS respectivamente. Proporcionalmente, el número de cilindros

positivos es del 62,4% de la BD frente al 13,0% de la BS,  $p < 0,001$ . La proporción de tumor por cilindro en la BD frente a la BS es del 43,6% frente al 15,8%,  $p < 0,001$ .

Tabla 23. Características de los cilindros biopsiados según la modalidad de biopsia

		Biopsia		
		Dirigida	Sistemática	
Cilindros	Total	N de cilindros biopsiados	1.816	4.356
		media (DE) de cilindros por paciente	4 (2,5)	12(0,0)
		% cilindros positivos	29,7	8,0
	Positivos	N cilindros positivos	539	351
		N cilindros positivos en enfermo, media (DE)	2,9 (1,2)	2,4 (1,6)
		% cilindros positivos en enfermo, media (DE)	62,4 (30,2)	13,0(14,2)
	% tumor en cilindro, media (DE)	43,6 (25,0)	15,8 (15,1)	

#### 4.4.2. Estudio de los cilindros según la clasificación PIRADS v2.1

Al estudiar la normalidad de la variable PIRADS con el test de Shapiro Wilk, se observó que las lesiones PIRADS 3 no presentaban una distribución normal, por lo que se utilizó la prueba no paramétrica H de Kruskal Wallis.

Como indica la tabla 24, se obtuvieron un total de 504, 932 y 380 cilindros para las áreas PIRADS 3, 4, y 5 respectivamente; con un porcentaje de cilindros positivos de 8,5%, 29,4% y 58,2% respectivamente,  $p < 0,001$ .

En el paciente con resultado AP positivo para CaP, la media de cilindros positivos es de 1,4, 2,5 y 2,8 para el PIRADS 3, 4 y 5 respectivamente,  $p < 0,001$ . Expresado como una proporción, el número de cilindros positivos es del 34,5% en el PIRADS 3, del 62,8% en el PIRADS 4 y del 69,5% en el PIRADS 5,  $p < 0,001$ . La proporción de tumor por cilindro en el PIRADS 3, 4 y 5 es del 35,4%, 39,4% y del 47,3%,  $p = 0,002$ .

Tabla 24. Características de los cilindros biopsiados según la clasificación PIRADS

	PIRADS		
	3	4	5
N total cilindros biopsiados	504	932	380
N total cilindros positivos	43	274	222
% cilindros positivos, media (DE)	8,5	29,4	58,2
N cilindros positivos/enfermo, media (DE)	1,4(0,8)	2,5(0,3)	2,8 (0,3)
% cilindros positivos/enfermo, media (DE)	34,5 (19,8)	62,8 (6,5)	69,5 (8,5)
% tumor en cilindro, media (DE)	35,4 (20,6)	39,4(23,9)	47,3 (25,8)

#### 4.5. Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaP

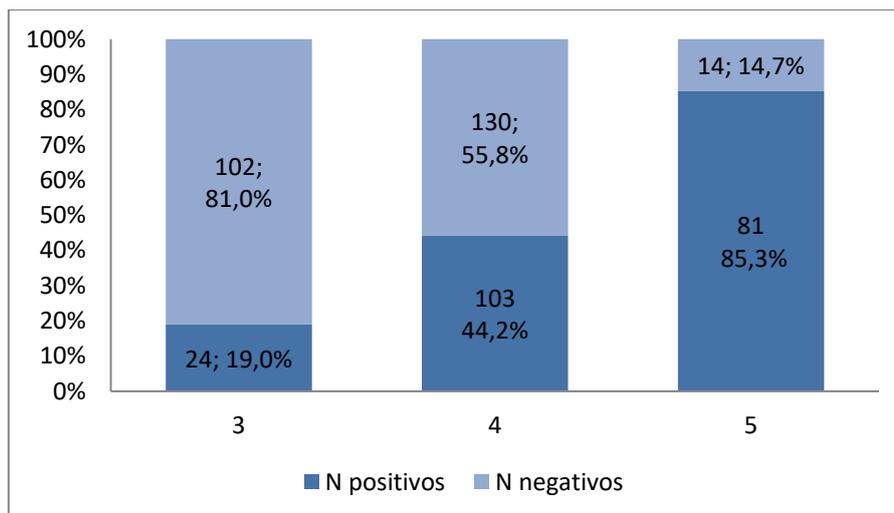
##### 4.5.1. Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaP

El 45,8% de las áreas sospechosas biopsiadas fueron positivas para CaP. Como muestra la tabla 25, la proporción de CaP en las lesiones PIRADS 3, 4 y 5 fue del 19,1%, 44,2% y 85,3%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La figura 46 describe el número de pacientes con y sin CaP en cada una de las áreas PIRADS 3, 4 y 5.

Tabla 25. Proporción de CaP según la clasificación PIRADS

PIRADS		AP				Total
		CaP +		CaP -		
		N	%	N	%	
3	24	19,0	102	81,0	126	
4	103	44,2	130	55,8	233	
5	81	85,3	14	14,7	95	

Figura 46. Número y proporción de pacientes con y sin CaP según la clasificación PIRADS



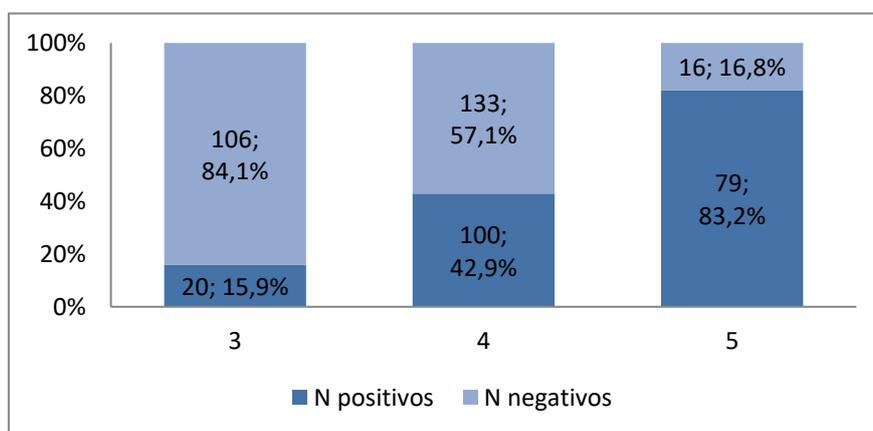
4.5.2. Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaPcs

Excluyendo al PIRADS 2, el 43,8% de las áreas fueron positivas para CaPcs. Como describe la tabla 26, la proporción de CaPcs en las lesiones PIRADS 3, 4 y 5 fue del 15,9%, 42,9% y 83,2%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La figura 47 describe en número de pacientes con y sin CaPcs, en cada una de las áreas PIRADS 3, 4 y 5.

Tabla 26. Proporción de CaPcs según la clasificación PIRADS

PIRADS		AP				Total
		CaPcs +		CaPcs -		
		N	%	N	%	
3		20	15,9	106	84,1	126
4		100	42,9	133	57,1	233
5		79	83,2	16	16,8	95

Figura 47. Número y proporción de pacientes con y sin CaPcs según la clasificación PIRADS

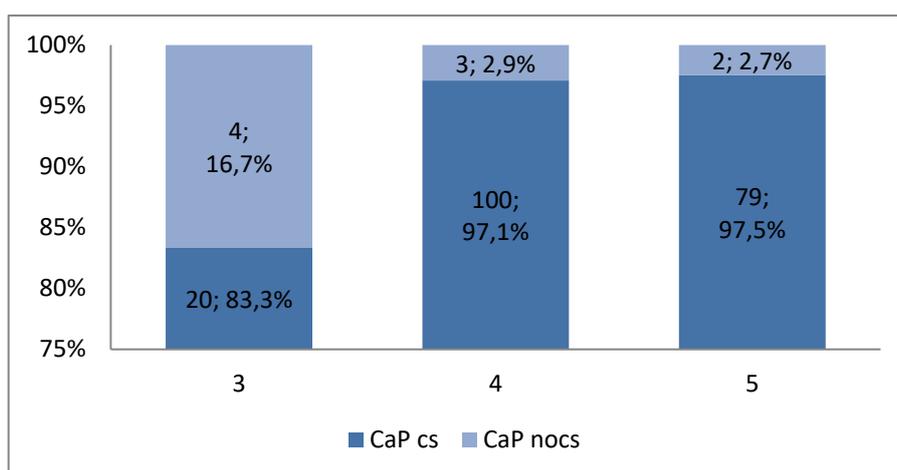


Una vez diagnosticado de CaP, el riesgo de que sea un CaPcs según el PIRADS 3, 4 o 5 es del 83,3%, 97,1% y 97,5% ( $p = 0,007$ ). La tabla 27 muestra la proporción de CaPcs respecto al total de CaP según la clasificación PIRADS. La figura 48 muestra el número de pacientes con CaPcs respecto al total de CaP según la clasificación PIRADS.

Tabla 27. Probabilidad de que el CaP sea CaPcs según la clasificación PIRADS

PIRADS		CaP				Total
		CaPcs		CaPnocs		
		N	%	N	%	
PIRADS	3	20	83,3	4	16,7	24
	4	100	97,1	3	2,9	103
	5	79	97,5	2	2,7	81
	Total	199	95,7	9	4,3	208

Figura 48. Número y proporción de pacientes con CaP que presentan un CaPcs y un CaPnocs respecto a la clasificación PIRADS



#### 4.5.3. Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y la clasificación ISUP

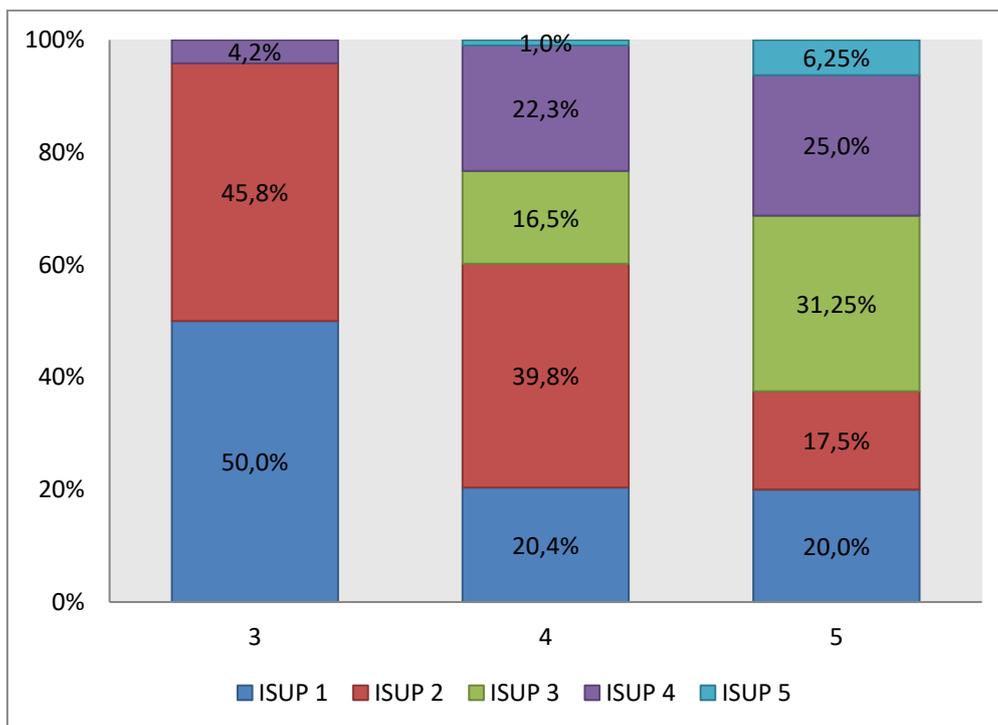
El estudio de la asociación entre la clasificación PIRADS y el ISUP del CaP demuestra que para las áreas con PIRADS bajos la probabilidad de presentar un CaP con una clasificación de grado ISUP baja es más probable y que, a mayor PIRADS, mayor probabilidad de presentar un ISUP alto ( $p < 0.01$ ). La tabla 28 muestra la asociación entre la clasificación PIRADS y el grado ISUP.

Tabla 28. Número y proporción de pacientes con CaP según la clasificación PIRADS y el grado ISUP

PIRADS		ISUP						Total
		1-2		3		4-5		
		N	%	N	%	N	%	
3		23	95,8	0	0,0	1	4,2	24
4		62	60,2	17	16,5	24	23,3	103
5		30	37,0	25	30,9	26	32,1	81
Total		115	55,3	42	20,2	51	24,5	208

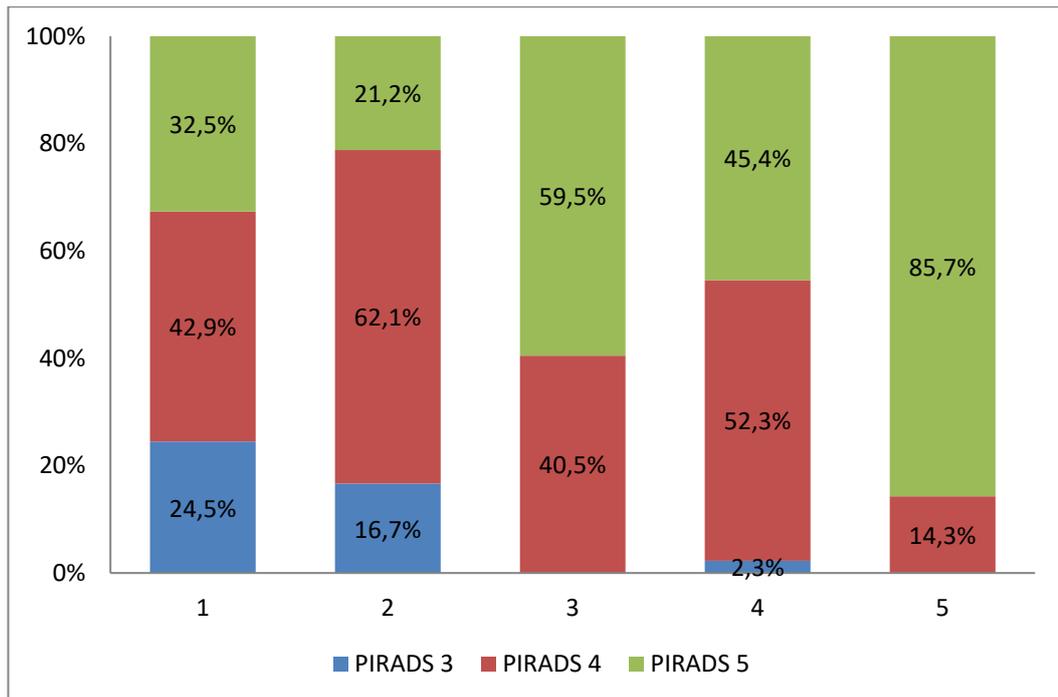
Como muestra la figura 49, si un área PIRADS 3 es positiva para CaP, la probabilidad que presente un ISUP 1-2 es del 95,8%. Esta probabilidad desciende conforme aumenta el PIRADS, siendo del 60,2% para el PIRADS 4 y del 37,0% para el PIRADS 5. De manera opuesta, la probabilidad de presentar ISUP 4-5 aumenta en los PIRADS altos, presentando el PIRADS 4 y 5 una probabilidad del 23,3% y 32,1% respectivamente.

Figura 49. Asociación entre la clasificación PIRADS y el grado ISUP



Estudiando la asociación entre ISUP y probabilidad de valor de la clasificación PIRADS, la figura 50 muestra cómo en los ISUP 1-2 predomina el PIRADS 3 y 4 (67,34% y 78,79%), y conforme aumenta el ISUP, el PIRADS 5 adquiere mayor relevancia hasta el ISUP 5, donde predomina (85,71%).

Figura 50. Asociación entre el grado ISUP y la clasificación PIRADS



#### 4.6. Análisis multivariante

El análisis estadístico empleado es un modelo de regresión logística binaria. Las variables propuestas para el modelo predictivo fueron edad, cilindros previos, PSA total, PSA libre, PSAD, VP, clasificación PIRADS v2.1 de la lesión, zona de la lesión (transición, central, periférica y estroma fibromuscular) y nivel de la lesión (ápex, medio o base) y la lateralidad de la lesión (D/I/bilateral).

Para simplificar el modelo predictivo y facilitar su utilización por los especialistas, se decide cambiar la variable “zona de la lesión”, por la variable “zona atípica”, variable cualitativa dicotómica. La variable zona atípica (sí/no) describe si la lesión sospechosa en la RMmp se encuentra en la ZC o en el estroma fibromuscular anterior. Ambas

variables presentan un resultado estadísticamente significativo para predecir CaP en el estudio univariante y multivariante.

Se establece el nivel de significación en  $p < 0.05$  para obtener el modelo final.

Resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante 6 variables: edad, PSA total, PSAD, VP, zona atípica y PIRADS. Los cilindros previos, el PSA libre, el nivel de la lesión y la lateralidad de la lesión no presentaron resultados estadísticamente significativos.

Para evitar problemas de colinearidad entre la densidad de PSA de las variables PSA total y VP, se decide no incluir a estas dos últimas variables en el estudio multivariante. En el estudio multivariante, las variables con resultado estadísticamente significativo fueron el PSAD, zona atípica y PIRADS. La edad no alcanza un nivel estadísticamente significativo. Las variables estudiadas con el análisis multivariante, OR, nivel de significación e IC95% se presenta en la tabla 29.

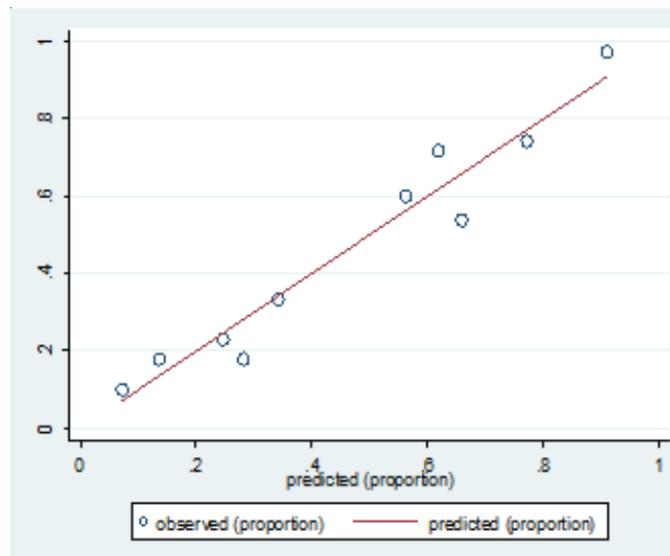
Tabla 29. Odds ratio de las variables incluidas en el análisis multivariante

Variable	OR	P	IC95%
Edad	1,036968	0,172	0,9843-1,0924
PSAD	5774,424	0,0000	318,3854-104728,3
Zona Atípica	2,648471	0,013	1,2261-5,7208
PIRADS	2,5393	0,001	1,4744-4,3732

Las variables a incluir en el modelo predictivo serán aquellas que presenten un resultado estadísticamente significativo en el análisis multivariante y aquellas con resultado estadísticamente no significativo en el análisis multivariante que se relacionen con mayor riesgo de CaP en otros modelos predictivos publicados con resultado estadísticamente significativo.

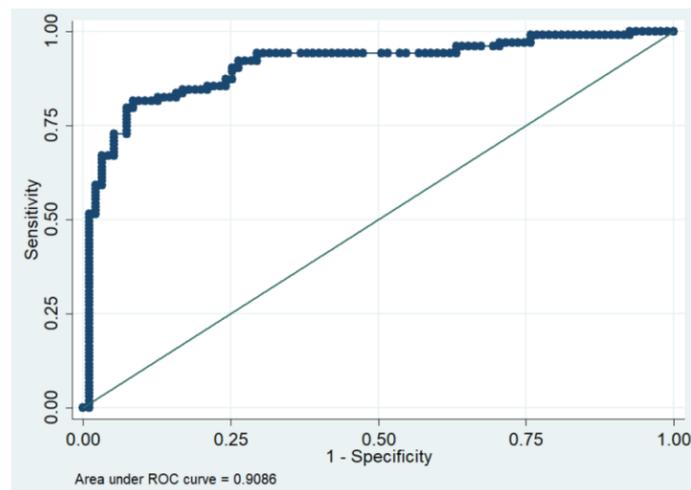
La validez interna del modelo se evalúa empleando el test Hosmer-Lemeshow, estableciendo  $p < 0.05$  como significación estadística. Como muestra la figura 51, este modelo presenta una buena calibración ( $p = 0.28$ ), por lo que el modelo propuesto se ajusta a lo observado.

Figura 51. Calibración del modelo con el test Hosmer-Lemeshow



Para evaluar la precisión del modelo se calcula el AUC. Como muestra la figura 52, el modelo presenta una buena precisión, con una AUC de 0,9086.

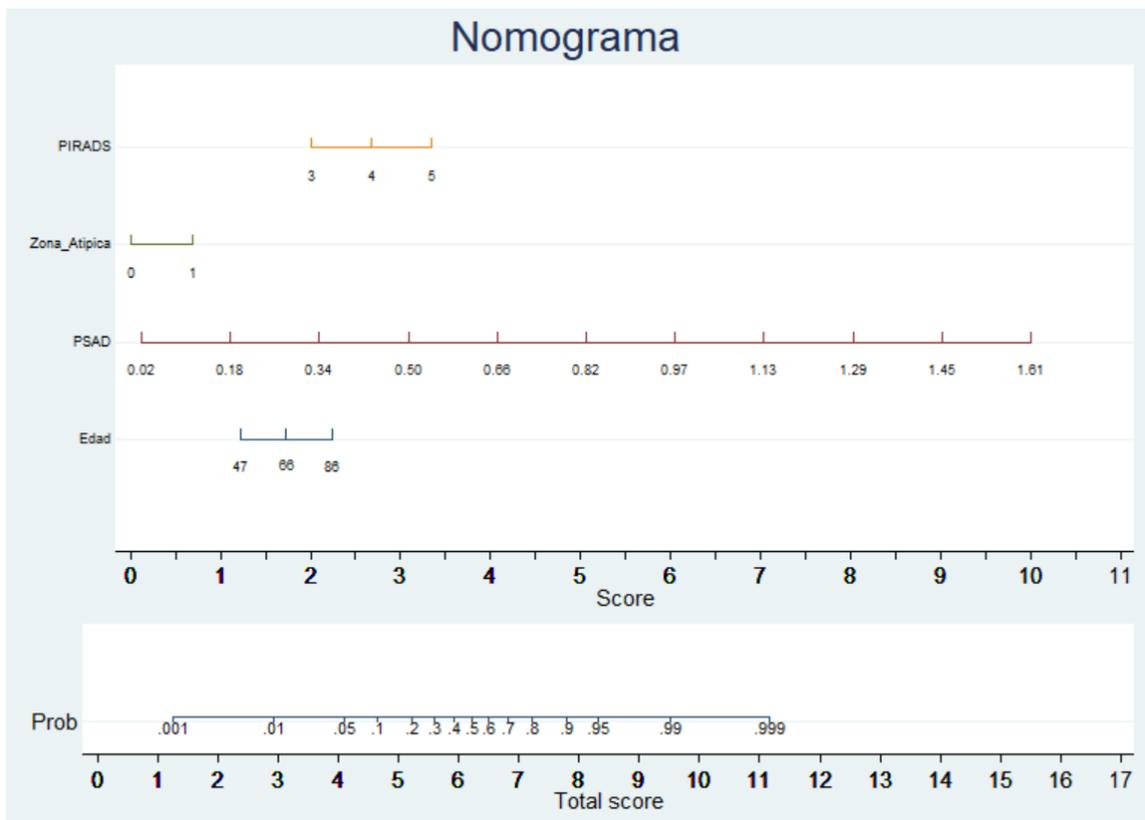
Figura 52. AUC del modelo predictivo



Este modelo presenta una S 82,52%, E 87,37%, VPP 87,63% y VPN 82,18%, clasificando correctamente al 84,85% de los pacientes.

Ante estos resultados, se realiza el nomograma con las variables edad, PSAD, zona atípica y PIRADS. La figura 53 se presenta el nomograma para valorar el riesgo de que un área sospechosa en la RMmp de próstata sea positiva para CaP en un determinado paciente.

Figura 53. Nomograma del modelo predictivo



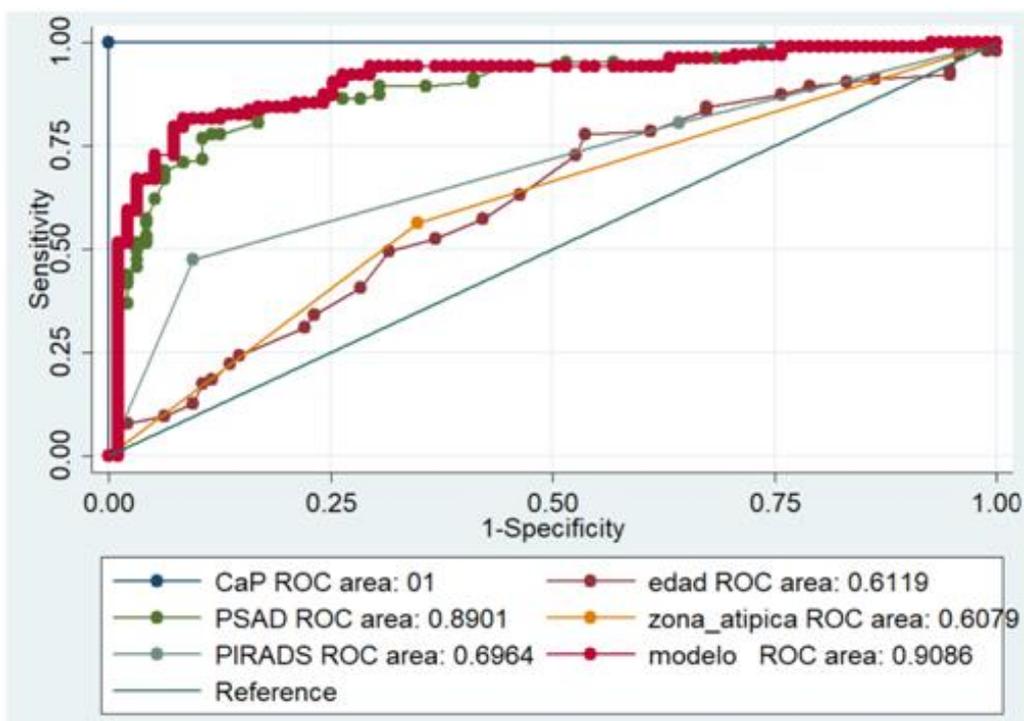
A continuación, se muestra la tabla 30 con el valor del AUC que tiene cada variable del modelo para predecir cáncer de próstata, tomando como el valor de referencia el resultado de la BD más BS.

Tabla 30. Valor del área bajo la curva ROC de las variables del modelo predictivo y del modelo

Variable	ROC
Edad	0,6119
PSAD	0,8901
Zona Atípica	0,6079
PIRADS	0,6964
<b>Modelo</b>	<b>0,9086</b>

La figura 54 muestra iconográficamente el valor de la curva ROC del modelo predictivo frente a las curvas ROC de las variables.

Figura 54. Curva ROC de las variables y del modelo predictivo



La figura 55 presenta la fórmula matemática para aplicar dicho nomograma.

Figura 55. Fórmula del modelo regresión logística múltiple para calcular la probabilidad de CaP en los pacientes con biopsia previa negativa que se han realizado una RMmp de próstata

$$\text{Probabilidad CaP} = \frac{e^{(-8,886675 + 0,0363012 \times \text{EDAD} + 8,661194 \times \text{PSAD} + 0,9739826 \times \text{ZONA\_ATÍPICA} + 0,931907 \times \text{PIRADS})}}{(1 + e^{(-8,886675 + 0,0363012 \times \text{EDAD} + 8,661194 \times \text{PSAD} + 0,9739826 \times \text{ZONA\_ATÍPICA} + 0,931907 \times \text{PIRADS})})}$$

Para valorar la utilidad práctica del uso del nomograma, se presentan varios ejemplos.

Ejemplo A) Varón de 70 años con una biopsia prostática previa negativa y persistente sospecha de CaP por un PSA de 7,8 ng/ml, presenta un VP de 42 cc (PSAD 0,1857 ng/ml/cc), se le realizó una RMmp objetivándose en la ZC una lesión PIRADS 4. El paciente presenta una probabilidad de presentar CaP del 49,1%.

Ejemplo B) Varón de 85 años con una biopsia prostática previa negativa y persistente sospecha de CaP por un PSA de 12,8 ng/ml, presenta un VP de 45 cc (PSAD 0,2844 ng/ml/cc), se le realizó una RMmp objetivándose en el EFM una lesión PIRADS 5. El paciente presenta una probabilidad de presentar CaP del 90,9%.

Ejemplo C) Varón de 45 años con una biopsia prostática previa negativa y persistente sospecha de CaP por un PSA de 5,8 ng/ml, presenta un VP de 30 cc (PSAD 0,2267 ng/ml/cc), se le realizó una RMmp objetivándose en la ZT una lesión PIRADS 3. El paciente presenta una probabilidad de presentar CaP del 5,8%.

# DISCUSIÓN

---

## 5. Discusión

### 5.1. Marco conceptual del estudio

Como antesala a la discusión del presente trabajo, conviene desarrollar una sección meramente descriptiva de la evidencia actual en dicha área de estudio. Se realiza una revisión bibliográfica, seleccionando un conjunto de estudios que, como a continuación se presentará, se considera que comparten similitudes con este estudio, permitiendo su comparación. En las posteriores secciones, se compararán los resultados del presente estudio con los artículos seleccionados, y se procederá a su discusión.

Tal y como se presenta en el material y método, el eje en el que gira este trabajo depende de un perfil muy seleccionado de paciente, el paciente con al menos una BPN y con la persistente sospecha de CaP.

Esto es relevante, ya que la mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha presentan los resultados exclusivamente en pacientes sin biopsia previa (BP), o no discriminan entre pacientes sin BP, biopsia previa positiva (BPP) o con BPN. Por lo tanto, los resultados de estos estudios no son comparables a los resultados del presente estudio. Esta incapacidad para comparar estos distintos perfiles de pacientes lo avala Filson y cols<sup>156</sup>. Este autor compara la BD más BS en pacientes sin BP con los pacientes con BPN. Los pacientes sin BP, tenían un riesgo 2 veces mayor de CaPcs (OR, 2,0; IC del 95%, 1,39-2,86) que en los pacientes con BPN. Esto también ocurre con pacientes con diagnóstico previo de CaP (pacientes en protocolo de VA), donde en todos los artículos que lo estudian<sup>155-157,211,212</sup>, presuponen y finalmente demuestran que la tasa de CaP es mayor en este grupo.

La selección de los estudios, que llamaremos a partir de ahora estudios de referencia (ER), se basó en que compartían los mismos criterios de inclusión que el presente estudio. No se rechazó ningún ER en base a los criterios de exclusión del presente estudio ya que, ninguno de los ER incluyeron en su metodología información sobre los tratamientos que puedan influir sobre el PSA. Algunos estudios incluyeron a pacientes con TR sospechoso, sin embargo se decidió su inclusión ya que, a pesar de ser mayor la tasa de CaP en los pacientes con TR sospechoso, el resultado no es estadísticamente significativo<sup>165,213</sup>.

La tabla 31 muestra el año de publicación, la metodología, el tamaño muestral y el periodo de inclusión de los ER. Por motivos descriptivos, los resultados del presente estudio se muestran en la última fila de la tabla denominándose HURyC.

Tabla 31. Estudios de referencia y del presente estudio. Año de publicación, metodología, tamaño muestral, tipo de biopsia y periodo de inclusión

Estudios de Referencia	Año	Metodología	Tamaño muestral			Periodo inclusión (Meses)
			BPN	BPP	Sin BP	
Hambrock2010 <sup>149</sup>	2010	P	68	-	-	20
Franiel2011 <sup>152</sup>	2011	P	54	-	-	12
Roethke2011 <sup>151</sup>	2011	R	100	-	-	41
Vourganti2012 <sup>165</sup>	2012	R	195	-	-	57
Pepe2013 <sup>164</sup>	2013	P	78	-	-	19
Sonn2014 <sup>162</sup>	2014	P	105	-	-	30
Lawrence2014 <sup>159</sup>	2014	R	39	-	-	5
Kaufmann2014 <sup>150</sup>	2014	R	35	-	-	-
Salami2015 <sup>213</sup>	2015	P	140	-	-	21
Arsov2015 <sup>153</sup>	2015	P	104	-	-	33
Filson2015 <sup>156</sup>	2015	R	324	390	328	70
Hansen2016 <sup>158</sup>	2016	P	295	159	107	44
Mariotti2016 <sup>160</sup>	2016	R	143	-	246	14
Boesen2017 <sup>154</sup>	2017	P	189	-	-	12
Hansen2017 <sup>157</sup>	2017	P	487	-	-	38
Dal Moro2019 <sup>163</sup>	2019	P	101	-	-	48
Bonet2020 <sup>155</sup>	2020	R	68	26	-	12
Noh2020 <sup>161</sup>	2020	R	85	-	215	24
<b>HURyC</b>	<b>2021</b>	<b>R</b>	<b>363</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>75</b>

*BPN: Biopsia previa negativa; BPP: Biopsia previa positiva; P: Prospectivo; R: Retrospectivo; Sin BP: Sin biopsia previa; VA: Vigilancia activa*

De los 18 estudios presentados, 13 estudios incluyeron únicamente a pacientes con BPN. 5 estudios incluyeron a más de un grupo de pacientes, sin embargo, se decidió su inclusión ya que presentaron los resultados de cada uno de los grupos por separado.

En relación a la tabla 31, se tiene que tener en cuenta que el número de pacientes incluidos en el presente estudio (363 pacientes) es el segundo mayor de los 18 artículos (máximo 487 pacientes). El periodo de reclutamiento del presente estudio es el más largo entre todos los estudios y que, aunque el carácter retrospectivo del presente estudio podría ser aspecto sometido a crítica, la inclusión de los pacientes es prospectiva y dicho carácter retrospectivo es compartido por la mitad de los ER.

Existen en la literatura otros artículos <sup>144,211,212,214-218</sup> que, aunque presentan datos de pacientes con BPN, no se han incluido de la tabla 31 debido a que sus resultados son generales y no los presentan por subgrupos. En el caso de que se hiciera alusión durante el desarrollo de este estudio a un artículo no presente en esta tabla, se indicará su metodología y a qué grupo de pacientes pertenecen esos resultados.

A modo de recuerdo, el presente estudio consta de un registro de pacientes prospectivo desde Junio de 2015 a Junio de 2019 y el posterior análisis retrospectivo, con un tamaño muestral de 363 pacientes con BPN. La edad media ( $\pm$ DE) de la muestra fue de 66,4años ( $\pm$ 7,34 años), una mediana ( $P_{25}$ - $P_{75}$ ) de PSA en el momento de la RMmp de 8,3 ng/ml (6,47-11,16 ng/ml), y una mediana ( $P_{25}$ - $P_{75}$ ) de VP de 56 cc (40-75 cc). La tabla 32 presenta los datos demográficos de los ER y en último lugar el presente estudio.

Tabla 32. Datos demográficos de los estudios de referencia y del presente estudio

Estudios de referencia	Edad	PSA	VP
	Años, mediana (RI)	ng/ml, mediana (RI)	cc, mediana (RI)
Hambrock2010 <sup>149</sup>	63,0 (48,0-74,0)	13,0 (4,0-243,0)	-
Franiel2011 <sup>152</sup>	68,0 (49,0-78,0)	12,1 (3,3-65,2)	-
Roethke2011 <sup>151</sup>	66,0 (48-81)	8,9 (3,9-65,0)	41 (13-183)
Vourganti2012 <sup>165</sup>	62,0 (37,0-80,0)	9,13 (0,3-103,0)	56 (16-187)
Pepe2013 <sup>164</sup>	63,0 (49,0-72,0)	11,0 (3,7-45,0)	-
Sonn2014 <sup>162</sup>	65,0 (59,0-70,0)	7,5 (5,0-11,2)	58 (39-82)
Lawrence2014 <sup>159</sup>	64,0 (47,0-77,0)	10,0 (1,2-36,0)	-
Kaufmann2014 <sup>150</sup>	68,0 (55,0-75,0)	9,42 (4,0-25,0)	42 (20-66)
Salami2015 <sup>213</sup>	66,0 (61,5-72,4)	9,7 (7,0-15,9)	50 (36-63)
Arsov2015 <sup>153</sup>	68,0 (63,0-71,0)	10,8 (7,4-15,5)	60 (42-82)
Filson2015 <sup>156</sup>	66,7 (59,3-70,2)	7,6 (5,0-11,5)	58 (40-84)
Hansen2016 <sup>158</sup>	65,0 (59,0-69,0)	7,8 (6,0-12,0)	65 (44-83)
Mariotti2016 <sup>160</sup>	62,8 (54 $\pm$ 8,0)a	8,0 ( $\pm$ 5,6)a	-
Boesen2017 <sup>154</sup>	65,0 (58,0-68,0)	12,8 (8,9-19,6)	-
Hansen2017 <sup>157</sup>	66,0 (60,0-71,0)	9,0 (7,6,7-13,4)	56 (40-80)
Dal Moro2019 <sup>163</sup>	62,0 (57,0-68,0)	6,3 (4,8-8,9)	55 (20-149)
Bonet2020 <sup>155</sup>	68,6 ( $\pm$ 6,5)a	11,4 ( $\pm$ 9,1)a	44 (31-72)
Noh2020 <sup>161</sup>	68,4 ( $\pm$ 7,6)a	11,4 ( $\pm$ 11,8)a	45 ( $\pm$ 19)a
<b>HURyC</b>	<b>66,4 (<math>\pm</math>7,34)a</b>	<b>8,3 (6,5-11,2)</b>	<b>56 (40-75)</b>

a: media (Desviación estándar); RI: rango intercuartílico; VP: volumen prostático; -: no descrito

Para la variable edad, la edad media de todos los estudios fue de 65,5 años y una DE de 2,2 años. Para la variable PSA, el nivel medio fue de 9,7 ng/ml, con una DE de 1,9 ng/ml y finalmente, para la variable volumen, la media fue de 52,8 cc, con una DE de 7,6 cc. Por lo tanto, en el presente estudio la edad fue similar a la media, con un PSA discretamente superior y un volumen prostático algo menor, lo que se traduciría en una PSAD mayor a la media de los ER.

La medida de dispersión estudiada se interpreta como la precisión de las mediciones. En el caso de las tres variables demográficas, se considera una dispersión baja si los distintos valores de los estudios se encuentran muy cerca de la media, lo que sugiere que son similares. Esto es debido principalmente a dos motivos. En primer lugar, por la propia naturaleza del CaP y, en segundo lugar, a que todos los estudios han sido seleccionados porque comparten los mismos criterios de inclusión.

Respecto a la variable edad, tal y como se describe en la introducción, la prevalencia de CaP en menores de 30 años es menor al 5%, hasta alcanzar una prevalencia del 33,3% en mayores de 79 años<sup>175</sup>, por lo que la sospecha de CaP es más probable en un rango estrecho de edad, justificando por lo tanto el estrecho rango de dispersión. Respecto a la variable PSA, también se encuentra estrechamente acotada, ya que en niveles bajos de PSA no hay sospecha de CaP y en niveles más altos de PSA, la probabilidad de CaP es mayor y por lo tanto el número de pacientes con sospecha de CaP (sin CaP previo en biopsia) y cifras muy altas de PSA es bajo. Es destacable el alto VP de los ER, con una media de 52,8 cc. Este hallazgo se puede justificar con que, tal y como defiende algún estudio<sup>176</sup>, el diagnóstico de CaP es más probable en próstatas de bajo volumen que son sometidas a una BEp, debido a la menor proporción lesión/glándula, y por lo tanto a la dificultad de acertar aleatoriamente sobre la lesión. Por lo tanto, y dado el perfil de estos pacientes con BPN, es esperable que estos pacientes presenten VP más altos.

En los ER, los valores del VP y PSA se encuentran más dispersos en comparación con la edad. A excepción del presente trabajo, ningún estudio ha tenido en consideración como criterio de exclusión el efecto de 5-ARI, cirugías prostáticas previas o el uso de cateterismo urinario permanente y el efecto que ello supone en el PSA y/o VP, aspecto positivo del actual trabajo, ya que evita factores de confusión a la hora de analizar los resultados.

Respecto al equipo utilizado, como se describe en el material y métodos, el presente estudio utilizó un equipo de resonancia magnética de 1,5T sin coil endorrectal, hallando un total de 454 áreas sospechosas en 363 pacientes. El equipo de ecografía para llevar a cabo la biopsia fue el Hitachi®/HiVision Preirus con un transductor biplanar (EUP-U533) y un Brazo articulado Stepper Micro-Touch® (BK Medical) con montura a la mesa, adaptado para el equipo para la biopsia TrP, obteniendo una mediana (RI) de cilindros de cada área sospechosa de 4 (2-5) y una BS de 12 cilindros, 6 cilindros por lóbulo prostático.

La tabla 33 describe el tipo de RM empleada, el número de áreas sospechosas, el método de fusión de imágenes empleado, el acceso de la biopsia prostática y la mediana (RI) de los cilindros de cada área sospechosa y BS de los ER y del presente estudio.

Tabla 33. Tipo de equipo de RM, número de áreas sospechosas totales, tipo de fusión de imágenes, acceso de biopsia, número de cilindros de la biopsia sistemática y número de cilindros por área sospechosa de los estudios de referencia. La última fila muestra los resultados del presente estudio

Estudios de referencia	RM (T)	Nº Áreas Sosp.	Tipo BD	Equipo	Acceso	Nº cilindros BS	Nº cilindros AS
Hambrock2010 <sup>149</sup>	3	68	In bore	-	TrP	-	4 (2-7)
Franiel2011 <sup>152</sup>	1,5	178	In bore	-	TrP	22	4 (1-9)
Roethke2011 <sup>151</sup>	1,5	116	In bore	-	TrR	-	4 (2-8)
Vourganti2012 <sup>165</sup>	3	195	Cognitiva	-	TrR	12	2
Pepe2013 <sup>164</sup>	3	78	Cognitiva	-	TrR	28 (26-32)	3,5 (3-4)
Sonn2014 <sup>162</sup>	3	105	Software	Artemis	TrR	12	ND
Lawrence2014 <sup>159</sup>	1,5-3	351	Software	AW Workstation	TrP	24	7
Kaufman2014 <sup>150</sup>	1,5	35	In bore	-	TrP	12 (10-14)	3 (2-4)
Salami2015 <sup>213</sup>	3	140	Software	UroNav	TrP	12	2
Arsov2015 <sup>153</sup>	3	276	Software	Urostationsistem	TrR	12	2
Filson2015 <sup>156</sup>	3	324	Software	Artemis	TrR	12	-
Hansen2016 <sup>158</sup>	1,5-3	295	Software	AW Workstation	TrP	24	2
Mariotti2016 <sup>160</sup>	3	143	Software	Urostationsistem	TrR	12	3
Boesen2017 <sup>154</sup>	3	302	Software	Hitachi-RVS	TrP	20	2
Hansen2017 <sup>157</sup>	1,5-3	487	Software	AW Workstation	TrP	24	3 (2-4)
Dal Moro2019 <sup>163</sup>	1,5	159	Cognitiva	-	TrR	24	-
Bonet2020 <sup>155</sup>	1,5-3	98	Software	Hitachi-RVS	TrP	12	4 (2-6)
Noh2020 <sup>161</sup>	3	85	Software	Biojet	TrP	-	-
<b>HURyC</b>	<b>1,5</b>	<b>485</b>	<b>Software</b>	<b>Hitachi-RVS</b>	<b>TrP</b>	<b>12</b>	<b>4 (2-5)</b>

*El número de cilindros se expresa en mediana (Rango intercuartílico, si el artículo lo presenta)  
AS: Área Sospechosa. BD: Biopsia dirigida. BS: Biopsia sistemática. ND: No descrito. RM: resonancia magnética. T: Tesla. TrP: Transperineal, TrR: Transrectal.*

Existe controversia en el uso de equipos de 3,0T o 1,5T con o sin coil endorrectal. La guía PIRADS 2.1<sup>126</sup> concluye que tanto 1,5T como 3,0T pueden proporcionar exámenes de diagnóstico adecuados y precisos cuando se optimizan los parámetros de adquisición y se emplea la tecnología adecuada. El uso de coil endorrectal en los equipos de 1,5T puede ocasionar artefactos y aumentan el coste y las molestias para el paciente. Existen muchos factores técnicos, además del uso de un coil endorrectal, que influyen en la calidad de la imagen. Por ejemplo, el ancho de banda del receptor, el diseño de la bobina, la eficiencia de la cadena de radiofrecuencia. El Comité Directivo del PIRADS<sup>126</sup> no recomienda un equipo específico de RMmp y el uso o no del coil endorrectal, sino que el radiólogo supervisor optimice los protocolos de imagen para obtener la mejor y más consistente calidad de imagen posible. Por lo tanto, se ha decidido incluir en la comparación estudios donde se realiza indistintamente la RMmp

con equipos de 1,5T y/o 3,0T con o sin coil endorrectal. En 4 de los 18 artículos se utilizó un equipo de 1,5T con coil endorrectal y en 10 de los 18 artículos el de 3,0T. En 4 de 18 artículos utilizaron tanto un equipo de 1,5T como de 3,0T, ya que son estudios multicéntricos.

En lo que respecta a las diferentes técnicas de biopsia (cognitiva, dirigida por un SNV y biopsia *in bore*), como se describió en la introducción <sup>153,219–222</sup>, no se han demostrado diferencias significativas respecto a la tasa diagnóstica de CaP y CaPcs en pacientes con BPN. Wegelin y cols<sup>223</sup>, han realizado recientemente un metanálisis donde incluye 43 de los 2.562 artículos identificados. De ellos, 17 estudios usaron un SNV, 11 realizaron biopsias cognitivas, 11 biopsias *in bore* y en 4 estudios se utilizó una combinación de técnicas. En él, el autor concluye que no hay diferencias en la tasa de diagnóstico de CaP y CaPcs entre las modalidades de biopsia.

Del mismo modo, se han incluido estudios donde la biopsia se realizó por la vía TrR, a diferencia del presente estudio que se realizó TrP. Esta decisión se encuentra respaldada por dos motivos. El primero porque, como se indicó en la Introducción, la mayor parte de los equipos de fusión pueden utilizar indistintamente ambos accesos para la toma de cilindros. El segundo motivo porque, los resultados de los estudios no han sido concluyentes en este respecto; y mientras que en una revisión sistemática<sup>224</sup> donde se comparaban a 328 pacientes sometidos a una BD TrP frente a 315 pacientes sometidos a una BD TrR, se concluyó que el acceso TrP diagnosticó un 20,9% más CaP y un 19,0% más de CaPcs que el TrR; en otra reciente revisión sistemática<sup>225</sup> y en varios artículos<sup>226,227</sup> se sugiere que no hay diferencias estadísticamente significativas o bien que estas diferencias solo se encuentran en las lesiones del ápex o cara anterior. Este hecho será posteriormente motivo de discusión específica teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el presente estudio.

A la hora de comparar los resultados de los ER con el presente estudio, se tendrá en consideración que 5 de los 18 estudios realizaron una biopsia de saturación de 24 cilindros como BS junto con la BD. Se procederá al estudio del efecto sobre la tasa diagnóstica del CaP en estos pacientes, ya que puede suponer un sobrediagnóstico frente a los estudios que realizaron una BS de 12 cilindros sumada a la BD. En 2 de 18 artículos no se describió el número de cilindros obtenidos en la BD.

Así mismo, 5 de los 18 estudios obtuvieron únicamente 2 cilindros por cada área sospechosa. Según Lu y cols<sup>228</sup>, esto podría suponer una reducción del 25% del diagnóstico de CaP. Esta autora también concluye que, a partir de la obtención de 4 cilindros por área sospechosa, la proporción diagnóstica de CaP no varió significativamente. En 4 de los 18 trabajos considerados, no se describía el número de cilindros obtenidos en la BD.

En lo que concierne a la definición de CaPcs, existe una importante variabilidad entre los ER. El presente estudio utilizó una adaptación de los criterios de Epstein en la biopsia prostática, los cuales son: Un patrón de Gleason mayor de 6 (3+3), afectación de 3 o más cilindros o afectación de más del 50% en uno o más cilindros. La tabla 34 muestra los criterios de CaPcs de los ER y del presente estudio.

Tabla 34. Criterios de CaPcs en los Estudios de referencia

Estudios de referencia	Criterios para CaP clínicamente significativo						
	ISUP >1	ISUP ≥3	Nºcil afectos ≥ 2	Nºcil afectos ≥3	Afect cil ≥50%	Afect cil >4-5mm	PSAD>0,15 ó PSA>10
Hambrock2010 <sup>149</sup>		X					X
Franiel2011 <sup>152</sup>		X					
Roethke2011 <sup>151</sup>		X					X
Vourganti2012 <sup>165</sup>	X						
Pepe2013 <sup>164</sup>	X						
Sonn2014 <sup>162</sup>	X					X	
Lawrence2014 <sup>159</sup>	X						
Kaufman2014 <sup>150</sup>		X					X
Salami2015 <sup>213</sup>	X		X		X		
Arsov2015 <sup>153</sup>	X						
Filson2015 <sup>156</sup>		X				X	
Hansen2016 <sup>158</sup>	X						
Mariotti2016 <sup>160</sup>		X					
Boesen2017 <sup>154</sup>		X					
Hansen2017 <sup>157</sup>	X						
Dal Moro2019 <sup>163</sup>		X	X			X	
Bonet2020 <sup>155</sup>	X						
Noh2020 <sup>161</sup>	X						
<b>HURyC</b>	X			X	X		

Afect: afectación. Cil: cilindro. G: Gleason.PSA: ng/ml. PSAD: ng/ml/cc.

Los trabajos de Lawrence y cols<sup>159</sup>, Pepe y cols<sup>164</sup> y Vourganti y cols<sup>165</sup> no describieron los criterios de CaPcs, sino que presentaban el valor de la proporción de CaP en pacientes de riesgo bajo (ISUP 1), riesgo intermedio (ISUP 2-3) y alto riesgo (ISUP 4-5); para su comparación, se ha decidido agrupar en estos artículos en CaPcs aquellos CaP de riesgo intermedio y alto. En 11 de los 18 estudios se consideraba al ISUP 2 como CaPcs, mientras en los otros 7 estudios restantes no lo consideraban. Esto podría justificar la diferencia en la proporción de CaPcs entre los dos grupos de artículos.

Los estudios con criterios más estrictos fueron los de Filson y cols<sup>156</sup>, Dal Moro y cols<sup>163</sup>, Hambrock y cols<sup>149</sup>, Roethke y cols<sup>151</sup> y Kaufmann y cols<sup>150</sup> debido a que se considera CaPcs al presentar un ISUP $\geq$ 3, junto con al menos otro criterio (más de 2 cilindros afectados, nivel de PSA $>$ 10 ng/ml o PSAD $>$ 0,15 ng/ml/cc).

## 5.2. Tasa diagnóstica de la Biopsia Dirigida más la Biopsia sistemática

Históricamente, los dos grandes problemas en el diagnóstico de CaP son; primero, la baja especificidad del PSA; y segundo, la falta de precisión de las técnicas de imagen para facilitar la biopsia.

Aunque el primer problema no será objetivo de este estudio, sí lo es del segundo. Este centrará la atención en los avances de la RMmp en el diagnóstico del CaP y en el valor de la BD a las imágenes sospechosas de la RMmp mediante un SNV, junto con la adición de una BS, en pacientes con un perfil clínico definido.

Actualmente, la literatura ha demostrado la superioridad de la BD frente a la BS. Siqquidi y cols<sup>144</sup> demostraron en 2015 en una cohorte de 1.003 pacientes que la tasa de CaP de la BD más BS era mayor a la BEp de 12 cilindros, especialmente para la detección de los CaP más agresivos. Sin embargo, el autor determinó esta conclusión sobre una cohorte muy heterogénea de pacientes (sin BP, BPP y BPN), y sus resultados y conclusiones son demasiado generales, sin arrojar conclusiones sobre un escenario específico, como aquellos pacientes con BPN o en protocolo de VA (con BPP).

El presente estudio muestra una tasa de CaP del 59,5% y una tasa de CaPcs del 54,8%. Al comparar estos resultados con los de la BEpTrP extendida o de la BEpTrR de saturación de las series históricas más significativas, se puede concluir que la tasa diagnóstica de CaP y CaPcs es mayor para la BD más BS.

El estudio con mayor tamaño muestral en este campo que incluye 1.056 pacientes, fue el estudio de Zaytoun y cols<sup>229</sup> en 2011; a 393 pacientes le realizaron una biopsia extendida (12-14 cilindros) y a 663 pacientes una biopsia de saturación (20-24 cilindros). El autor concluye que la tasa de CaP de la biopsia extendida y de saturación fue del 24,9% y 32,7% con una tasa de CaPcs del 16,8% y 19,6% respectivamente ( $p>0,05$ ). Se recuerda que la media de la tasa de CaP y CaPcs en la BD más BS de los artículos de referencia es del 50,6%, y del 36,0% respectivamente; claramente superior al estudio de Zaytoun y cols<sup>229</sup>. En la misma proporción, la biopsia de saturación diagnosticó más CaPnocs (40,1%) que la biopsia extendida (32,6%).

Incluso Rabets y cols<sup>230</sup> o Eskew y cols<sup>231</sup>, que realizaron una BEpTrR por saturación en 116 y 119 pacientes, objetivaron una tasa de CaP del 29,3% y 40,3% y una tasa de

CaPcs del 6,9% y 8,4% respectivamente. A nivel nacional, el estudio de Rodríguez Alonso y cols<sup>232</sup> constituido por 147 pacientes con BPN a los que se les realizó una BEp de saturación de 24 cilindros, mostró una tasa de diagnóstico del 40,8% con una tasa de CaPcs en torno al 20,0%. Resultados muy distantes a los de la BD más BS en pacientes con BPN.

Por lo tanto, la revisión de la literatura muestra de forma unánime la superioridad de la BD más BS frente a cualquier modalidad de BEp en el diagnóstico de CaP, en aquellos pacientes con al menos una BPN.

Estos estudios históricos<sup>229-232</sup> de la era preRMmp, ya sugerían que la limitación diagnóstica de la primera biopsia era debido al gran número de tumores que la biopsia por saturación encontraba en la zona anterior y ápex prostático, zonas raramente biopsiadas en la primera BEpTrR. Mabeesh y cols<sup>233</sup> realizaron una BEpTrP de 30 cilindros a 92 pacientes con BPN, demostró una tasa de CaP y CaPcs del 26,0% y 12,0% respectivamente y concluyó que el 83,3% de estos tumores se hallaron en las zonas anteriores de la glándula; definidas como el nivel del ápex y medio.

Del mismo modo, en el presente estudio el 30,1% y 45,8% de los tumores se encontraron a nivel del ápex prostático y nivel medio. Por zonas, se evidenció CaP en el 48,9% de las lesiones descritas en la ZC/ZT. Estos resultados concuerdan con las localizaciones de CaP más frecuentes en la literatura. En los ER que la estudian, la afectación del ápex se objetivó hasta en un tercio de los pacientes<sup>150,159</sup>; y la afectación de la ZC/ZT se objetivó en la mitad<sup>151,152</sup> y en dos tercios<sup>149,159</sup> de los pacientes con CaP.

Esta reiteración de los resultados en los distintos estudios concuerda con el hecho de que los pacientes presentaban al menos una BPN y la localización de las lesiones podría diferir de aquellos pacientes en los que se localiza tumor en una biopsia inicial, en la que habitualmente se obtienen cilindros preferiblemente de la ZP y posterior de la próstata, eludiendo, por tanto, las lesiones que, aunque menos frecuentes, se encuentran en otras localizaciones.

Estos resultados podrían justificar en parte el aumento en la tasa diagnóstica de CaP que supone la BD más BS. Sin embargo no lo justificaría por completo, ya que una biopsia TrP que incida sobre esas áreas prostáticas atípicas no alcanzaría la tasa diagnóstica de la BD más BS<sup>233</sup>.

Antes de llevar a cabo la comparación entre los resultados del presente estudio con los resultados de los ER, la tabla 35 presenta dichos resultados.

Tabla 35. Número y tasa diagnóstica de CaP, CaPcs y la proporción de CaPcs/CaP de los estudios de referencia y del presente estudio

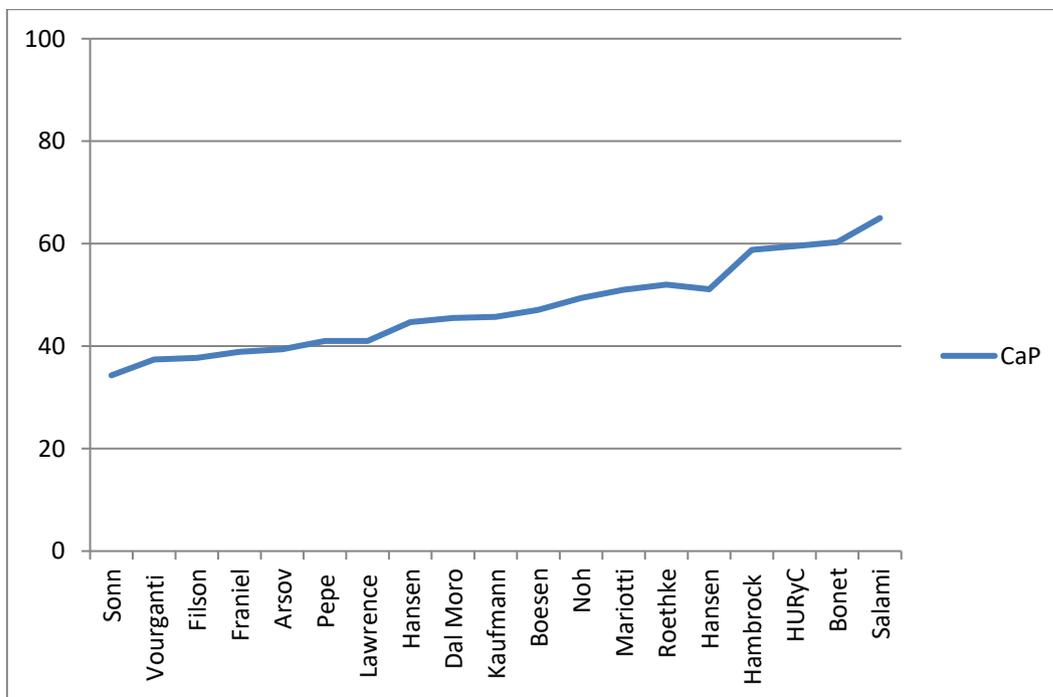
Estudios de referencia	CaP		CaPcs		CaPcs/CaP
	N	%	N	%	
Hambrock2010 <sup>149</sup>	40	58,8	37	54,4	0,93
Franiel2011 <sup>152</sup>	21	38,9	10	18,5	0,48
Roethke2011 <sup>151</sup>	52	52,0	42	42,0	0,81
Vourganti2012 <sup>165</sup>	73	37,4	45	23,1	0,62
Pepe2013 <sup>164</sup>	32	41,0	14	17,9	0,44
Sonn2014 <sup>162</sup>	36	34,3	26	24,8	0,72
Lawrence2014 <sup>159</sup>	16	41,0	12	30,8	0,75
Kaufmann2014 <sup>150</sup>	16	45,7	16	45,7	1,00
Salami2015 <sup>213</sup>	91	65,0	82	58,6	0,90
Arsov2015 <sup>153</sup>	41	39,4	33	31,7	0,80
Filson2015 <sup>156</sup>	122	37,7	75	23,1	0,61
Hansen2016 <sup>158</sup>	132	44,7	81	27,5	0,61
Mariotti2016 <sup>160</sup>	73	51,0	38	26,6	0,52
Boesen2017 <sup>154</sup>	89	47,1	53	28,0	0,60
Hansen2017 <sup>157</sup>	249	51,1	149	30,6	0,60
Dal Moro2019 <sup>163</sup>	46	45,5	27	26,7	0,59
Bonet2020 <sup>155</sup>	41	60,3	30	44,1	0,73
Noh2020 <sup>161</sup>	42	49,4	29	34,1	0,69
<b>HURyC</b>	<b>216</b>	<b>59,5</b>	<b>199</b>	<b>54,8</b>	<b>0,92</b>

*N: número. CaP: cáncer de próstata. Cs: clínicamente significativo*

### 5.2.1. Comparativa de la tasa de CaP en biopsia dirigida más una biopsia sistemática, entre el presente estudio y los estudios de referencia

Tanto la tasa de CaP y como la tasa de CaPcs del presente estudio, como se discutirá en su sección, se encuentra dentro del rango de valores de los ER, por lo que, aunque estadísticamente no se pueden comparar, descriptivamente sugieren afinidad. La figura 56 facilita la visualización de la tasa de CaP de los ER y del presente estudio.

Figura 56. Proporción de Capta de los estudios de referencia y del presente estudio, ordenado de forma ascendente



CaP: Cáncer de próstata.

Los estudios con mayor tasa diagnóstica de CaP fueron el de Salami y cols<sup>213</sup> (65,0%), Bonnet y cols<sup>155</sup> (60,2%) y Hambrock y cols<sup>149</sup> (58,8%), con resultados cercanos a los del presente estudio (59,5%).

Este resultado podría estar justificado, al menos con los resultados del presente estudio, por el alto número de cilindros biopsiados en cada área sospechosa (4 cilindros por área sospechosa) o, por el contrario, porque algunos estudios realizaron una toma de cilindros por lesión sospechosa insuficiente (entre 1 y 3 cilindros por área sospechosa), como previamente se ha comentado. Salami y cols<sup>213</sup> sin embargo, realizaron únicamente la toma de dos cilindros por área sospechosa y presentó la tasa de CaP más alta. Esto se puede justificar porque el 11,4% de sus pacientes (16 pacientes) presentaban un TR sospechoso, lo que supuso una tasa de CaP y CaPcs del 81,1% y 62,5% respectivamente.

Un estudio muy interesante que puede justificar los resultados de Salami y cols<sup>213</sup> es el estudio prospectivo de Scattoni y cols<sup>234</sup>. En él, se realizó una BEpTrR por saturación de 24 cilindros a 617 pacientes con BPN y posteriormente clasificaron a los pacientes en

cuatro grupos según la edad, TR y VP. El autor estudió la tasa de CaP en función del número de cilindros obtenidos (8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 y 24 cilindros) y de esta forma determinó el número de cilindros que es necesario obtener según las características clínicas del paciente. El autor concluyó que en pacientes con TR negativo, la tasa de CaP aumenta conforme se toman más cilindros, sin embargo, si el paciente presenta un TR sospechoso, el número de cilindros obtenidos no determina el resultado de la biopsia, no encontrando diferencias en la tasa de CaP entre los 8 y los 24 cilindros.

Otro factor determinante para justificar estos resultados en el presente estudio es la elevada experiencia y subespecialización por parte del urólogo en el campo de la biopsia prostática en todas sus modalidades a lo largo de su trayectoria profesional<sup>89,133,235,236</sup>, así como su particular experiencia, dado el tamaño muestral del estudio, en la interpretación de la RMmp, la correcta fusión de la imagen de RM y ecografía y la pericia y habilidad en la toma de los cilindros.

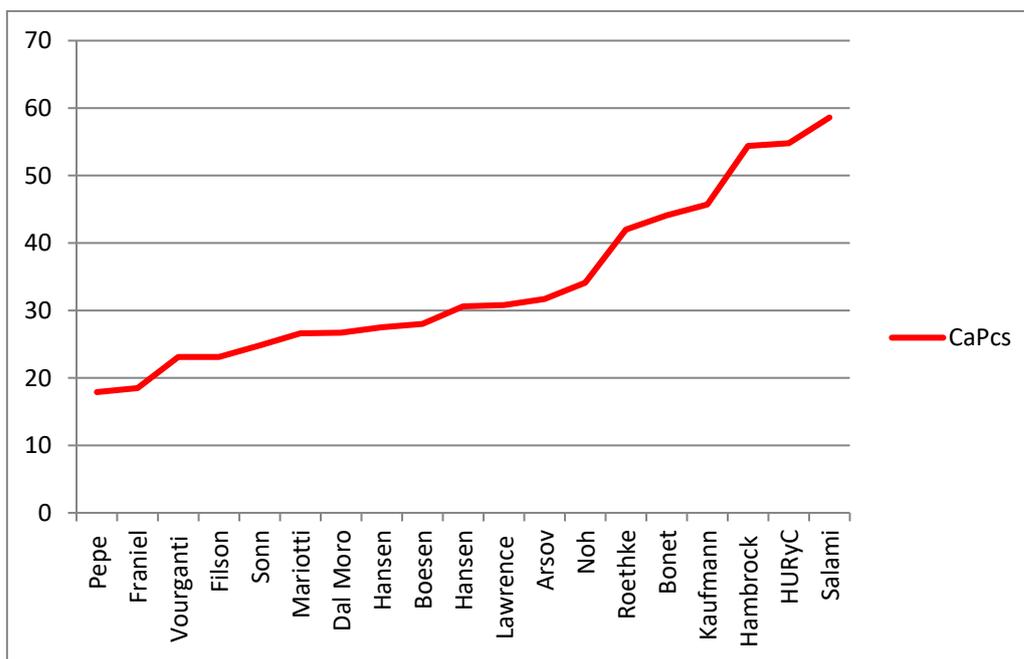
En la introducción se indicó que existen estudios donde concluyen que no hay diferencias entre la biopsia *in bore*, la biopsia cognitiva y la BD por un SNV en manos expertas<sup>166</sup>. Bajo esa premisa, la conclusión previa está avalada por el hecho de que el estudio con biopsia *in bore* de Hambrook y cols<sup>149</sup>, con una mediana de 4 cilindros por área sospechosa, presentaron una tasa de CaP y CaPcs similar al presente estudio, como se comentará posteriormente.

Por el contrario, 5 de los 18 artículos describieron una tasa de diagnóstico de CaP por debajo del 40%. En orden ascendente en la tasa de CaP (línea azul la figura 56), se clasifican el estudio de Sonn y cols<sup>162</sup> (34,4%), Vourganti y cols<sup>165</sup> (37,4%), Filson y cols<sup>156</sup> (37,7%), Franiel y cols<sup>152</sup> (38,9%) y Arsov y cols<sup>153</sup> (39,4%). Sonn y cols<sup>162</sup> justificaron estos resultados por el bajo tamaño muestral y la falta de experiencia del único radiólogo y urólogo encargados de la técnica. Los resultados de Vourganti y cols<sup>165</sup> y Arsov y cols<sup>153</sup> se podrían justificar con el bajo número de cilindros que se obtienen de cada área sospechosa. En este punto recordamos que según el estudio de Lu y cols<sup>228</sup>, si se obtienen únicamente 2 cilindros por lesión, la tasa de CaP se reduce en un 25,0% con respecto a la obtención de 5 cilindros por lesión. Filson y cols<sup>156</sup> no describían en su metodología el número de cilindros que toma por lesión, únicamente declara que toma 1 cilindro por cada 3 mm del eje más largo de la lesión sospechosa. La tasa de CaP en el estudio de Franiel y cols<sup>152</sup> también se encuentra por debajo del 40% a pesar de ser un estudio prospectivo de biopsia *in bore* debido a que, como justifica el autor, dividieron a los pacientes en grupos y realizaron la BD según la información de una, dos o tres combinaciones de secuencias de la RMmp.

### 5.2.2. Comparativa de la tasa de CaPcs en biopsia dirigida más una biopsia sistemática, entre el presente estudio y los artículos de referencia

Para facilitar la visualización de la tasa de CaPcs en los ER y el presente estudio, la figura 57 los ordena de forma ascendente.

Figura 57. Proporción de CaPcs en los estudios de referencia y en el presente estudio, ordenado de forma ascendente



CaPcs: Cáncer de próstata clínicamente significativo

Al igual que en la tasa de CaP, los estudios que describían la mayor tasa de CaPcs son el de Salami y cols<sup>213</sup> (58,6%) y Hambrock y cols<sup>149</sup> (54,4%) con proporciones similares a las del presente estudio (54,8%).

A pesar de los esfuerzos por estandarizar la interpretación de los resultados de la RMmp mediante la utilización del sistema PIRADS, dicha interpretación y el diagnóstico del CaP continúan siendo complejos y muy dependientes de la capacidad y experiencia del radiólogo responsable. En el presente estudio, las elevadas tasas de diagnóstico de CaP y CaPcs pueden depender, al menos en parte, por la elevada capacitación y experiencia adquiridas por el único radiólogo que intervino en el presente estudio. Lo

que permite la detección y catalogación correcta de las lesiones según la clasificación PIRADS V2.1<sup>126</sup>.

De la misma forma que en la tasa de CaP, los resultados de Salami y cols<sup>213</sup> se pueden justificar por el alto número de pacientes con TR sospechoso, ya que de los 16 pacientes con TR sospechoso, 10 pacientes (62,5%) presentaron un CaPcs.

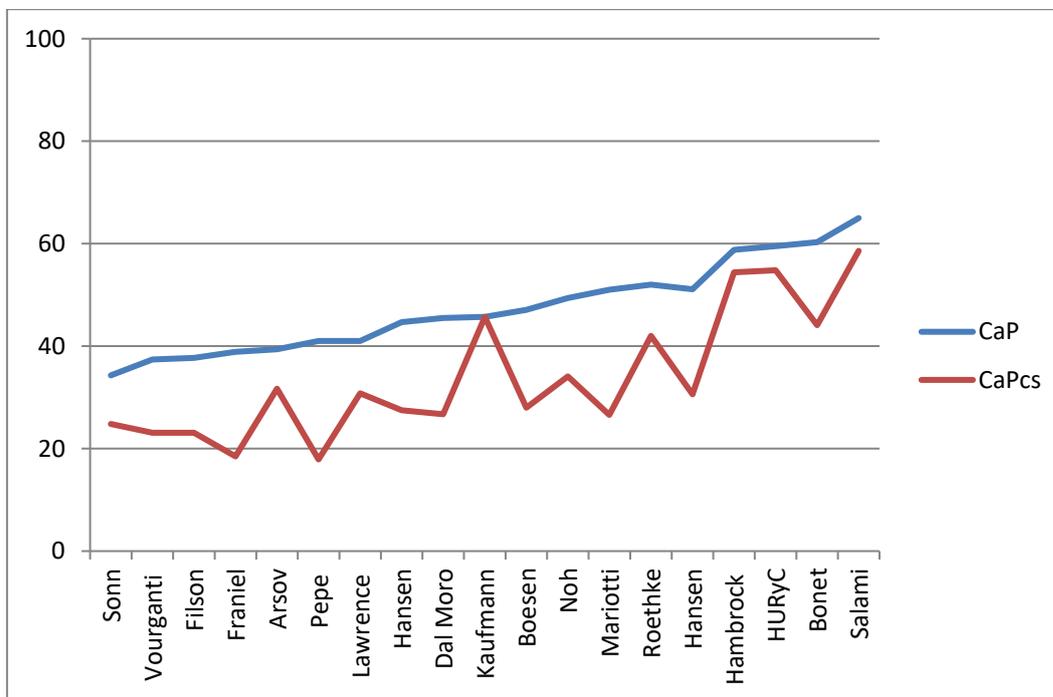
Como previamente se ha discutido, el paciente con TR sospechoso presenta mayor riesgo de presentar un CaP incluso con un menor número de cilindros obtenidos. Okotie y cols<sup>237</sup>, junto con la Universidad de Washington, elaboraron un estudio donde se realizaba un screening de CaP con PSA y TR a 36.000 pacientes. El estudio presentó una tasa de CaP del 9,9% (3.568 pacientes); de los cuales, el 62,6% (2.233 pacientes) fueron tratados mediante una prostatectomía radical e incluidos en el estudio. De ellos, el 13,6% (303 pacientes) se diagnosticaron únicamente por el TR sospechoso, el 63,9% (1426 pacientes) por elevación del PSA y el 22,5% (504 pacientes) por PSA elevado y TR sospechoso. Okotie<sup>237</sup> demostró que los pacientes con PSA elevado y TR sospechoso presentaban significativamente una mayor tasa de CaP y CaPcs localmente avanzado respecto al paciente con PSA elevado y TR normal.

Con respecto a los estudios con menor tasa de CaPcs, Pepe y cols<sup>164</sup> presentaron una tasa de CaPcs del 17,9% y Franiel y cols<sup>152</sup> del 18,5%. Franiel y cols<sup>152</sup> justificaron estos resultados debido a que presenta unos criterios de CaPcs muy estrictos, únicamente si hay predominio de patrón 4 o superior. A pesar de que Pepe<sup>164</sup> describió unos criterios de CaPcs poco exigentes y realizó una biopsia de saturación de 28 cilindros complementaria a la BD, la tasa de CaPcs fue de las más bajas, justificando sus resultados a que su estudio presentaba un pequeño tamaño muestral.

### 5.2.3. Comparativa entre la proporción CaPcs/CaP en biopsia dirigida más la biopsia sistemática, entre el presente estudio y los estudios de referencia

La figura 58 muestra de forma iconográfica la tasa de CaP (línea azul) de los ER, mostrando también la tasa de CaPcs (línea roja). El margen entre líneas muestra la diferencia entre la diferencia entre CaPcs y CaP.

Figura 58. Proporción de CaP y CaPcs en los estudios de referencia, ordenado de forma ascendente



CaP: Cáncer de próstata. Cs: clínicamente significativo

Existe una gran variabilidad en la proporción CaPcs/CaP entre los distintos estudios. Los estudios con mayor proporción, en orden descendente, fueron el estudio de Kaufmann y cols<sup>150</sup> (1,00), Hambrock y cols<sup>149</sup> (0,93) y Salami y cols<sup>213</sup> (0,90). Esta alta proporción en los estudios de Kaufmann y cols<sup>150</sup> y Hambrock y cols<sup>149</sup> es debido a que no realizaban la adición de una BS a la BD. Como está claramente establecido en el pertinente objetivo, esta adición reduce la proporción de CaPcs/CaP ya que es mayor el aumento en la tasa de CaP que en CaPcs. También hay que tener en cuenta que, como se discutirá la pertinente sección del presente estudio, el criterio que cada estudio tiene del CaPcs es distinto, incluyendo variables clínicas (PSA, PSAD) o variables relacionadas con los cilindros (número de cilindros afectados o proporción de afectación por cilindro). Esto puede suponer una sobrestimación de la proporción CaPcs/CaP.

La proporción CaPcs/CaP más baja la presentaron Pepe y cols<sup>164</sup> (0,44) y Mariotti y cols<sup>160</sup> (0,52). Esta baja proporción de CaPcs/CaP en Pepe<sup>164</sup> se puede justificar con el gran número de CaPnocs que diagnostican en la biopsia por saturación de 28 cilindros que realizó junto con la BD, y Mariotti<sup>160</sup> porque realizaron una BS de 12 cilindros y únicamente 2-3 cilindros dirigidos por área sospechosa, lo que podría reducir la tasa de CaPcs, reduciendo por tanto la proporción CaPcs/CaP.

La proporción CaPcs/CaP del presente estudio fue del 0,92, resultado similar al estudio de Salami y cols<sup>213</sup> (0,90), a pesar de que sus pacientes con TR sospechoso presentan una tasa de CaPcs mayor. Este resultado denota lo ya concluido previamente, que en esta serie de BD más BS, desde la realización de la RMmp, su lectura, la fusión de imágenes, la técnica de biopsia y el estudio de los cilindros, cumple los más alto estándares de calidad y se ha realizado de tal forma que ha alcanzado una tasa diagnóstica de CaP y CaPcs de las más altas.

Este aumento en la proporción CaPcs/CaP de la BD más BS puede influir en el tratamiento propuesto a los pacientes, sin embargo, hay que tener en cuenta si esto supone un cambio real de pronóstico o un sesgo introducido por el tipo de biopsia.

Actualmente no existen estudios a largo plazo que consideren el pronóstico de los pacientes diagnosticados por BD más BS. Baco y cols<sup>238</sup> realizaron una comparación entre la RMmp de la BD más BS y la pieza de prostatectomía en 135 pacientes mixtos, concluyendo que la zona sospechosa principal de la RMmp se correlaciona con la localización de la lesión en la pieza de prostatectomía en el 95% de los casos (5% de falsos negativos de la RMmp al presentar un volumen inferior a 0,4 ml); y que existe una precisión del 100% entre las zona sospechosa de la RMmp y la localización de la lesión en pieza de prostatectomía, al medir el volumen en la RMmp y en la pieza de prostatectomía.

Al comparar el resultado histológico de la biopsia frente a la pieza de prostatectomía, Baco y cols<sup>238</sup> concluyeron que la concordancia es del 69,5%. En un análisis *ad hoc* con los pacientes con CaP sometidos a prostatectomía radical del presente estudio, se encontró una concordancia biopsia/pieza de prostatectomía en la BD más BS del 70,6%; proporción similar a la de Baco y cols<sup>238</sup> y estudios en biopsia ecodirigida de próstata<sup>239,240</sup>.

La puntuación de Gleason es un importante predictor para el pronóstico, recidiva bioquímica, recurrencia sistémica y supervivencia global para el paciente<sup>240</sup>; sin embargo, la BD no ha demostrado una mayor concordancia entre histología de la biopsia y la pieza de prostatectomía.

En opinión del autor y, con la evidencia actual, la BD más BS presenta una mayor tasa diagnóstica de CaPcs y una mayor precisión zonal que otras modalidades de biopsia; sin embargo, una vez diagnosticado el paciente, la modalidad de biopsia no puede demostrar, con el presente estudio, que sea un factor pronóstico. De hecho, para demostrarlo, habría que seguir a los pacientes durante al menos 10-15 años (tiempo estimado que el cáncer de próstata localizado tarda en afectar a la supervivencia)<sup>18</sup>.

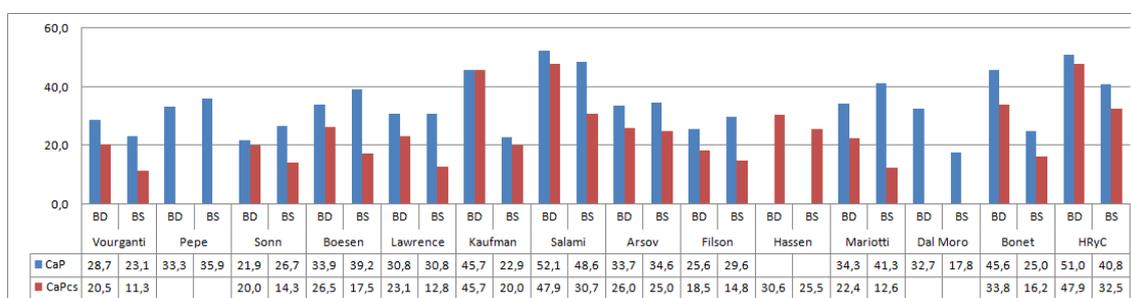
### 5.3. Tasa diagnóstica de la Biopsia Dirigida y Biopsia Sistemática e impacto de la adición de la Biopsia Sistemática a la Biopsia Dirigida

La prueba diagnóstica ideal es aquella técnica mínimamente invasiva, que consiga identificar a la mayor proporción de pacientes que se beneficien del tratamiento y que, por otra parte, minimice la identificación de pacientes con tumores insignificantes con la intención de evitar el sobretratamiento<sup>216</sup>. Dicho de otra forma, y como se describió en la introducción, se entiende un beneficio de una prueba diagnóstica como la capacidad de la técnica para evidenciar aquella patología cuyo tratamiento presente, a pesar de las posibles complicaciones o efectos adversos inherentes al mismo, una mejoría en la supervivencia o calidad de vida; y que, sin embargo, no sea capaz de encontrar aquella otra patología cuyo tratamiento no presente dicha mejoría y asuma un riesgo en efectos secundarios y eventos adversos, o el estigma que dicha patología pudiera suponer para el paciente.

Debido a que existe una tendencia cada vez más aceptada de no realizar la adición de la BS a la BD<sup>241</sup>, este objetivo estudiará la tasa de CaP y CaPcs en la BD y discutirá, con los resultados de los ER y del presente estudio, el posible beneficio o no de la adición de la BS a la BD.

Para facilitar la interpretación de los resultados de los estudios, la figura 59 muestra las tasas diagnósticas de CaP y CaPcs tanto de la BD como de la BS de los ER y del presente estudio. Estos resultados coinciden con series prospectivas de la literatura donde la BD más BS se realiza en pacientes sin BP<sup>144,223,242,243</sup>.

Figura 59. Tasa diagnóstica de CaP y CaPcs para la biopsia dirigida y biopsia sistemática en los estudios de referencia y en el presente estudio



### 5.3.1. Tasa de CaP y CaPcs en Biopsia Dirigida y Biopsia Sistemática

De los 216 pacientes diagnosticados de CaP en el presente estudio, en 185 pacientes el diagnóstico tuvo lugar en la BD y en 148 pacientes en la BS. Por lo tanto, la tasa de CaP fue del 51,0% en la BD y del 40,8% en la BS. En la tabla 36 se presentan las tasas de CaP de ambas modalidades de biopsia de los estudios de referencia que las describen.

Tabla 36. Número y proporción de CaP en la biopsia dirigida y biopsia sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio

Estudios de referencia	Biopsia Dirigida		Biopsia sistemática	
	N	%	N	%
Vourganti2012 <sup>165</sup>	56	28,7	45	23,1
Pepe2013 <sup>164</sup>	26	33,3	28	35,9
Sonn2014 <sup>162</sup>	23	21,9	28	26,7
Lawrence2014 <sup>159</sup>	12	30,8	12	30,8
Kaufmann2014 <sup>150</sup>	16	45,7	8	22,9
Salami2015 <sup>213</sup>	73	52,1	68	48,6
Arsov2015 <sup>153</sup>	35	33,7	36	34,6
Filson2015 <sup>156</sup>	83	25,6	96	29,6
Mariotti2016 <sup>160</sup>	49	34,3	59	41,3
Boesen2017 <sup>154</sup>	64	33,9	74	39,2
Dal Moro2019 <sup>163</sup>	33	32,7	18	17,8
Bonet2020 <sup>155</sup>	31	45,6	17	25,0
<b>HURyC</b>	<b>185</b>	<b>51,0</b>	<b>148</b>	<b>40,8</b>

La tasa de diagnóstico de CaP fue, como se ha referido previamente, muy variable. Los trabajos de Salami y cols<sup>213</sup>, Kaufmann y cols<sup>150</sup> y Bonet y cols<sup>155</sup> y el presente estudio presentaron una tasa de CaP elevada (52,1%, 45,7%, 45,6% y 51,0%, respectivamente); mientras que Sonn y cols<sup>162</sup>, Filson y cols<sup>156</sup> y Vourganti y cols<sup>165</sup> presentaron una tasa de CaP muy baja (21,9%, 25,6% y 28,7%, respectivamente).

En el presente estudio, lo que se refiere al CaPcs, de los 199 pacientes, en 174 pacientes se demostró en la BD y en 118 pacientes en la BS. Por lo tanto, la tasa de CaPcs fue del 47,9% en la BD y del 32,5% en la BS. En la tabla 37 se presentan las tasas de CaPcs de ambas modalidades de biopsia de los estudios de referencia que las describen.

Tabla 37. Número y proporción de CaPcs en la biopsia dirigida y biopsia sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio

Estudios de referencia	Biopsia Dirigida		Biopsia Sistemática	
	N	%	N	%
Vourganti2012 <sup>165</sup>	40	20,5	22	11,3
Sonn2014 <sup>162</sup>	21	20,0	15	14,3
Lawrence2014 <sup>159</sup>	9	23,1	5	12,8
Kaufmann2014 <sup>150</sup>	16	45,7	7	20,0
Salami2015 <sup>213</sup>	67	47,8	43	30,7
Arsov2015 <sup>153</sup>	27	26,0	26	25,0
Filson2015 <sup>156</sup>	60	18,5	48	14,8
Mariotti2016 <sup>160</sup>	32	22,4	18	12,6
Boesen2017 <sup>154</sup>	50	26,5	33	17,5
Hansen2017 <sup>157</sup>	149	30,6	124	25,5
Bonet2020 <sup>155</sup>	23	33,8	11	16,2
<b>HURyC</b>	<b>174</b>	<b>47,9</b>	<b>118</b>	<b>32,5</b>

Los estudios donde la tasa de CaPcs es mayor en la BD fueron, al igual que para CaP, los estudios de Salami y cols<sup>213</sup>, Kaufmann y cols<sup>150</sup>, Bonet y cols<sup>155</sup> y el presente estudio, y muestran la tasa de CaPcs más alta (47,8%, 45,7%, 33,8% y 47,9%, respectivamente). Los artículos con menor tasa de CaP fueron Filson y cols<sup>156</sup>, Sonn y cols<sup>162</sup> y Vourganti y cols<sup>165</sup> con un 18,5%, 20,0% y 20,5% respectivamente.

A diferencia del CaP donde los resultados entre BD y BS son muy heterogéneos, la tasa de CaPcs fue en todos los ER mayor en la BD que en la BS.

Hay que poner en valor el hecho de que, como se discutirá posteriormente, el presente estudio es el 2º de mayor tasa diagnóstica en BD y el 3º en BS de los ER. Centrando la atención en el diagnóstico de CaPcs, este estudio presenta la tasa diagnóstica más alta entre los ER, tanto en BD como en BS.

Se ha realizado el estudio y comparación de las variables demográficas, y el material y método de los trabajos para justificar estos resultados. La única diferencia encontrada es el acceso de la biopsia. Los estudios con una mayor tasa de CaP/CaPcs, al igual que el presente estudio, realizaban la biopsia mediante un acceso TrP, mientras que los estudios con menor tasa de CaP/CaPcs presentaban un acceso TrR, lo que sugiere que el acceso TrP presenta una mayor tasa diagnóstica de CaP/CaPcs. Este resultado es compartido por las más recientes revisiones sistemáticas publicadas, donde

demuestran que la tasa diagnóstica del acceso TrP es mayor con un alto nivel de evidencia <sup>224–227</sup>.

### 5.3.2. Diferencias en la tasa de CaP, CaPcs y CaPnocs en Biopsia Dirigida y Biopsia Sistemática

Como se pudo visualizar en la tabla 36, hay artículos donde la tasa de CaP fue mayor en la BS que en la BD. La tabla 37 presenta la diferencia en el número y proporción de CaP, CaPcs y CaPnocs entre la BD y BS. Es importante saber interpretar esta tabla para comprender la posterior discusión de sus resultados.

Para facilitar su interpretación, se ha llevado a cabo para cada valor de cada estudio, la resta entre su resultado en la BD menos la BS. Por ejemplo, y ayudándose de la tabla 38, para Mariotti y cols<sup>160</sup>, en el CaP, la BD fue positiva en 49 pacientes y la BS para 59 pacientes, por lo que el resultado es -10 pacientes, o presentado como una proporción, la BD presenta una tasa diagnóstica un 7,0% menor que la BS en el CaP. Los resultados en negativo suponen que la tasa diagnóstica en la BS es mayor que en la BD.

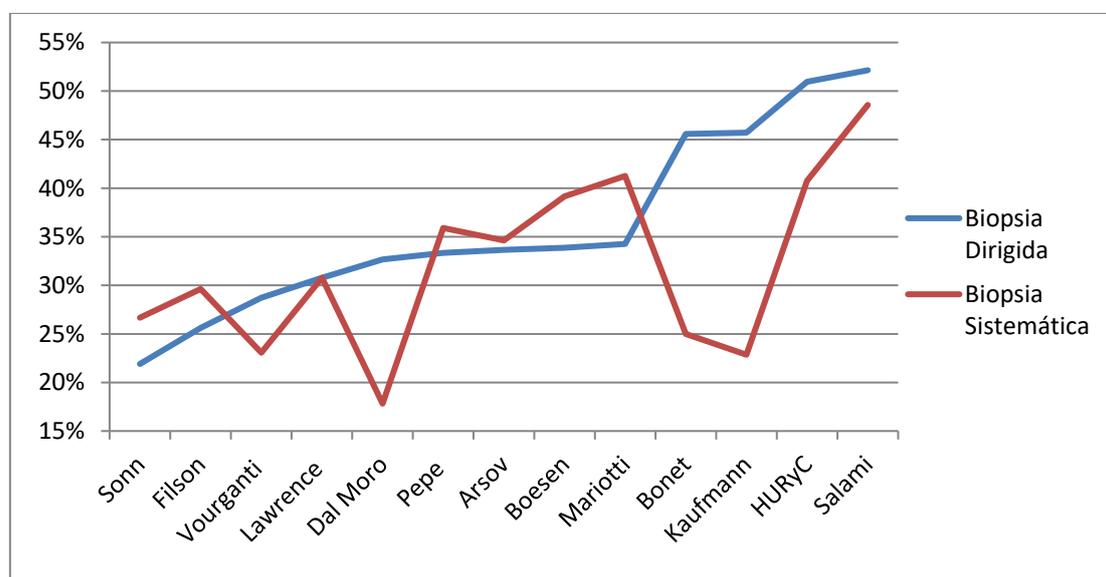
Tabla 38. Diferencia en la tasa de CaP, CaPcs y CaPnocs entre la biopsia dirigida y la sistemática

Estudios de referencia	Diferencia CaP entre Biopsia dirigida y Biopsia sistémica en:					
	CaP		CaPcs		CaPnocs	
	N	%	N	%	N	%
Vourganti2012 <sup>165</sup>	11	5,6	18	9,2	-7	-3,6
Pepe2013 <sup>164</sup>	-2	-2,6	-	-	-	-
Sonn2014 <sup>162</sup>	-5	-4,8	6	5,7	-11	-10,5
Lawrence2014 <sup>159</sup>	0	0,0	4*	10,3	-4	-10,2
Kaufmann2014 <sup>150</sup>	8	22,8	9	25,7	-1	-2,9
Salami2015 <sup>213</sup>	5*	3,5	24*	17,2	-19	-13,6
Arsov2015 <sup>153</sup>	-1	-0,9	1	1,0	-2	-1,9
Filson2015 <sup>156</sup>	-14	-4,0	12	3,7	-25	-7,7
Mariotti2016 <sup>160</sup>	-10*	-7,0	14*	9,8	-24	-16,8
Boesen2017 <sup>154</sup>	-10	-5,3	17*	9,0	-27	-
Dal Moro2019 <sup>163</sup>	15	14,9	-	-	-	-
Bonet2020 <sup>155</sup>	14	20,6	12*	17,6	2	2,4
<b>HURyC</b>	<b>37*</b>	<b>17,1</b>	<b>56*</b>	<b>15,4</b>	<b>-19</b>	<b>-5,8</b>

CS: clínicamente significativo. N: número de pacientes.  
\* Diferencias estadísticamente significativas.

Para facilitar su comprensión, se muestra de forma iconográfica la tasa de CaP en la figura 60, la tasa de CaPcs en la figura 61 y la tasa de CaPnocs en la figura 62. Como muestra la figura 60, hay estudios donde la línea de la BS se encuentra por encima de la BD, es decir, la tasa diagnóstica de la BS es mayor a la BD. Esto no ocurre en la figura 61, donde la BD diagnostica más CaPcs que la BS en todos los estudios. La diferencia en altura entre ambas líneas en cada estudio muestra la brecha diagnóstica que existe entre ambas.

Figura 60. Tasa de CaP de la biopsia dirigida y sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio. Clasificación de estudios de menor a mayor tasa de CaP.



Respecto al CaP y en relación a la tabla 36, en 6 de los 13 ER la tasa diagnóstica de la BD fue mayor que la de la BS y en otros 6, la tasa diagnóstica de la BS fue mayor que la de la BD. Los estudios donde la diferencia entre modalidades de biopsia (la diferencia en adelante) es mayor y en positivo (tasa diagnóstica BD mayor a BS) son el de Kaufmann y cols<sup>150</sup> y Bonnet y cols<sup>155</sup>; mientras que en negativo (tasa diagnóstica BD menor a BS) son el de Mariotti y cols<sup>160</sup> y Boesen y cols<sup>154</sup>. En 6 de los 13 ER se estudió la significación estadística de esta diferencia, siendo estadísticamente significativa en 3 de los 6 estudios a favor de la mayor tasa diagnóstica de la BD, uno de ellos es el presente estudio.

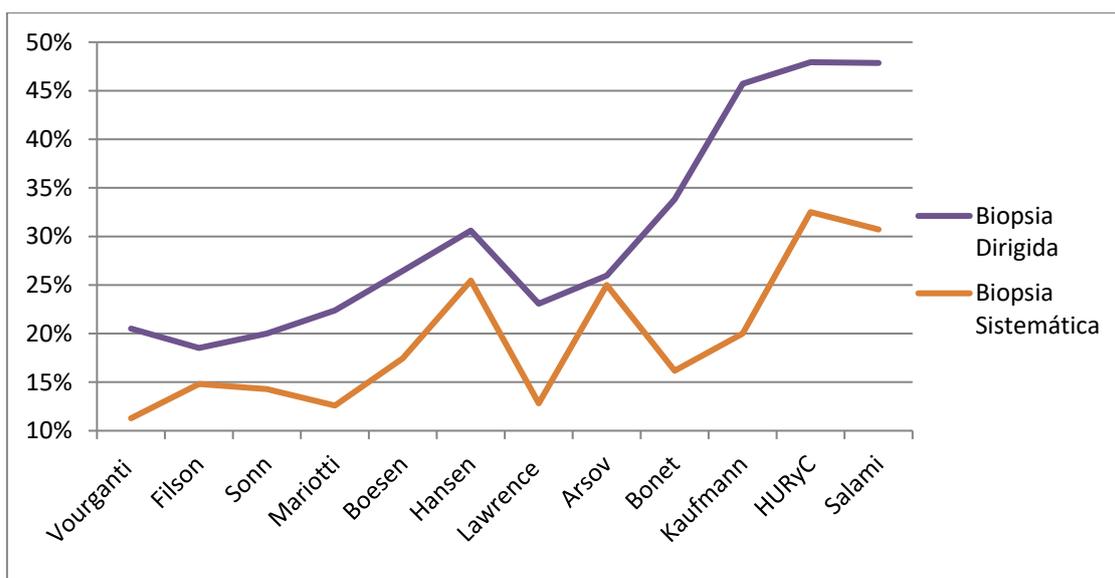
Una hipótesis sería que la BD de Kaufmann y cols<sup>150</sup> y Bonnet y cols<sup>155</sup> presentan una mayor proporción de CaP debido al mayor número de cilindros tomados por lesión (3-

4 cilindros) respecto a los que tomaron Mariotti y cols<sup>160</sup> o Boesen y cols<sup>154</sup>, donde únicamente obtuvieron 2 cilindros por lesión.

En el presente estudio, la diferencia entre la tasa diagnóstica entre la BD y BS fue alta, siendo la tasa diagnóstica de la BD mayor a la BS (+10,2%). Sin embargo, antes de proponer alguna hipótesis, se debe estudiar cual es la proporción de CaPcs y CaPnocs en la BD y BS.

Estudiando el CaPcs entre la BD y BS, la figura 61 muestra que, en todos los estudios, la tasa diagnóstica de la BD fue mayor a la BS. Este resultado concuerda con los objetivos descritos en el documento PIRADS v2.1<sup>126</sup> donde expone que la rentabilidad diagnóstica para el CaPcs es mayor en la BD.

Figura 61. Tasa de CaPcs de la biopsia dirigida y sistemática de los estudios de referencia y del presente estudio



Los estudios donde la tasa de CaPcs en la BD fue mayor son el de Salami y cols<sup>213</sup> y el presente estudio. Como recordatorio, los criterios de CaPcs para Salami y cols<sup>213</sup> eran un CaP ISUP>1, afectación de  $\geq 2$  cilindros o una afectación tumoral  $\geq 50\%$ ; los criterios de CaPcs del presente estudio eran un CaP ISUP>1, afectación de  $\geq 3$  cilindros o una afectación tumoral  $\geq 50\%$ . A pesar de utilizar criterios de CaPcs poco estrictos, la mitad de los estudios<sup>153,155,157,159,162,165</sup> lo fueron menos. Salami y cols<sup>213</sup> incluyeron a pacientes con TR sospechoso y realizó la toma de 2 cilindros por área sospechosa; mientras que el presente estudio obtuvo 4 cilindros por área sospechosa.

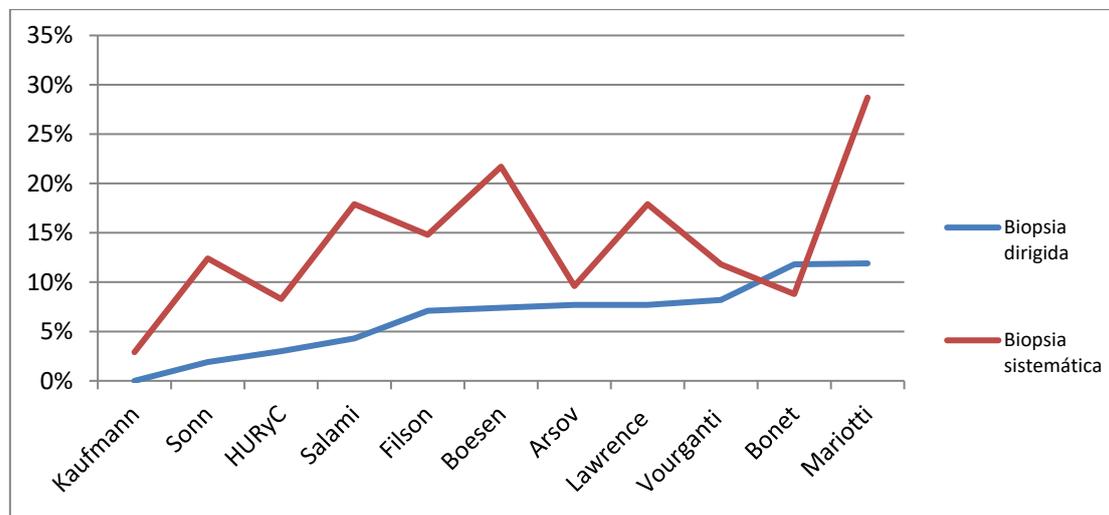
Al tener en cuenta que uno de los criterios de CaPcs es la proporción de afectación tumoral en el cilindro mayor al 50%, habría varias hipótesis que justifican la alta tasa de CaPcs de la BD en Salami y cols<sup>213</sup> y el presente estudio. La primera es que pacientes con TR sospechoso presenten una mayor proporción de CaPcs en la BD porque la toma del cilindro es más precisa, con una alta afectación tumoral. La segunda hipótesis es que si al aumentar el número de cilindros en la BD, la probabilidad de encontrar un cilindro con una alta proporción de tejido tumoral es mayor, aumentando la proporción de CaPcs.

Kaufmann y cols<sup>150</sup> presentan la tercera posición en CaPcs, realizando en su estudio una biopsia *in bore* y tomando 3 cilindros por área sospechosa, por lo que otra hipótesis es si la biopsia *in bore* es más precisa a la hora de tomar tejido sospechoso. Además, el estudio de Kaufmann y cols<sup>150</sup> es el trabajo donde la diferencia entre BD y BS fue mayor, a expensas de la baja proporción de CaPcs en la BS. Probablemente esto es debido al estricto criterio de CaPcs ( $\geq$ ISUP 3), a diferencia del presente estudio o del de Salami<sup>213</sup> y cols donde la tasa de CaPcs para BD fue alta, pero la de BS también. Esto suscita la hipótesis de si es más rentable el cilindro de la BD respecto al de la BS para el diagnóstico del CaPcs, teoría que se discutirá en su propio objetivo.

Destacan los estudios de Mariotti y cols<sup>160</sup> y Boesen y cols<sup>154</sup>, donde la BS diagnosticó más CaP que la BD, sin embargo, la BD diagnosticó más CaPcs que la BS. No se ha encontrado asociación entre el valor de esta diferencia y la modalidad de biopsia (cognitiva, *in bore* o guiada por SNV), el equipo, el software de fusión, el acceso TrR o TrP o el número de cilindros obtenidos en la BS o en la BD. La hipótesis es que esta diferencia se debe a que la BS diagnostica proporcionalmente más CaPnocs que la BD, lo que aumenta la tasa diagnóstica de CaP en la BS.

Esta hipótesis la confirma la figura 62, donde se objetiva que para Mariotti y cols<sup>160</sup> y Boesen y cols<sup>154</sup>, la BS diagnosticó una gran proporción de CaPnocs respecto a la BD, así como la mayor diferencia en la tasa diagnóstica de CaPnocs entre la BD y BS respecto al resto de los estudios. En todos ellos, excepto en el de Bonet y cols<sup>155</sup>, la BS diagnosticó más CaPnocs que la BD. Ningún estudio analizó ni discutió sobre la diferencia en el CaPnocs entre ambas biopsias.

Figura 62. Tasa de CaPnocs no significativo de la biopsia dirigida y sistemática de los artículos de referencia y del estudio actual



Un hallazgo común en los estudios en los que se incrementa la proporción de diagnóstico de CaPnocs fue la utilización de unos estrictos criterios diagnósticos de cáncer clínicamente significativo, mientras que en la BS se obtuvieron entre 12 a 20 cilindros, según el estudio<sup>154,156,159,160</sup>.

Como se ha comentado, el objetivo de las nuevas técnicas diagnósticas es el alcanzar una alta tasa diagnóstica en el CaPcs excluyendo el diagnóstico del CaPnocs. Únicamente en 6 de los 13 estudios (incluyendo al actual estudio) la BD presentó una tasa de CaP mayor que la BS. De ellos, un estudio (Bonet y cols<sup>155</sup>) presentó una mayor tasa diagnóstica de CaPcs y CaPnocs en la BD frente a la BS, mientras que en los otros 5 estudios, la mayor tasa de CaP de la BD fue a expensas de CaPcs, con una tasa de CaPnocs más baja en la BD que en la BS.

En el presente estudio, la tasa de CaP en la BD fue alta, a expensas de una gran mayoría de CaPcs con una baja tasa diagnóstica de CaPnocs. Respecto a la BS, tomando 12 cilindros como la mayoría de los ER, presenta una tasa diagnóstica de CaP alta que, a diferencia de la BD, fue a expensas de CaPnocs. De hecho, la diferencia en la tasa de CaPcs entre la BD y la BS es estadísticamente significativa tanto en el presente estudio como en 5 de los 6 ER que la estudiaron.

A pesar de haber demostrado la mayor tasa diagnóstica de CaPcs de la BD frente a la BS, esta conclusión no implica que la tasa diagnóstica de la BD sea la tasa diagnóstica máxima alcanzable. Por lo tanto, a continuación, se estudiará si estos CaPcs (y CaPnocs) de la BS son también diagnosticados por la BD y qué beneficio tiene por

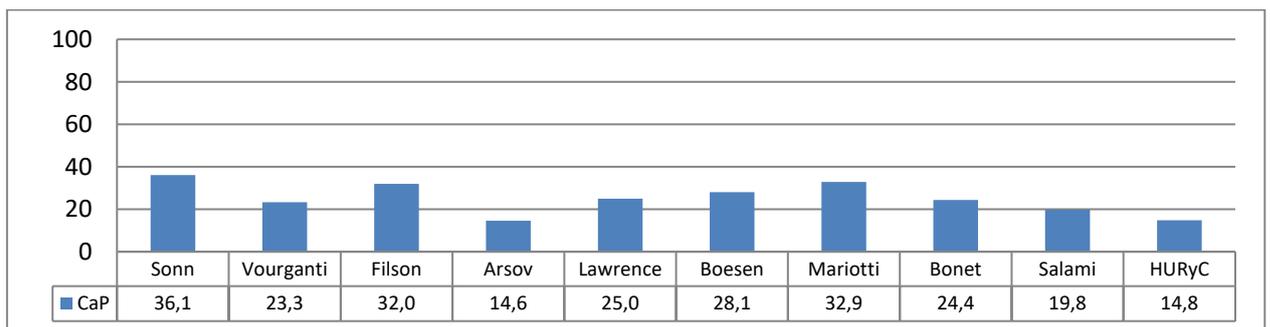
tanto la adición de la BS a la BD durante el procedimiento, y el coste en CaPnocs que puede llegar a suponer añadirla.

### 5.3.3. Adición de la Biopsia Sistemática a la Biopsia Dirigida

Actualmente hay autores a favor y en contra de realizar una BS en el momento de realizar una BD. Principalmente porque, una vez presentados sus resultados, es una decisión subjetiva y personal el recomendar o no su realización simultánea.

La figura 63 muestra la proporción de CaP que representa la BS en la BD más BS, en los ER que presentan dicho resultado, y en el presente estudio.

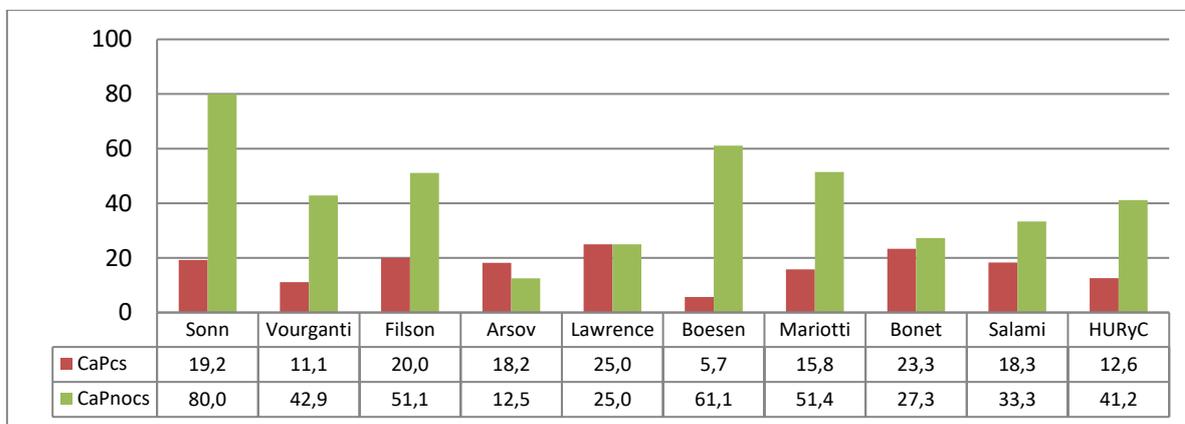
Figura 63. Valor añadido de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida en cuanto a tasa de CaP, presentado como proporción de CaP diagnosticado únicamente por la biopsia sistemática



La adición de la BS supuso un aumento en la tasa diagnóstica de CaP del 36,1%, 32,9% y 32,0% para Sonn y cols<sup>162</sup>, Mariotti y cols<sup>160</sup> y Filson y cols<sup>156</sup>, respectivamente. Sin embargo, para Arsov y cols<sup>153</sup> y para el presente estudio, supone un 14,6% y 14,8%, respectivamente.

Si se estudia este beneficio respecto a la tasa de CaPcs y CaPnocs, la figura 64 muestra la proporción de CaPcs y CaPnocs que supone la BS en la BD más BS en los ER que lo presentan, y en el presente estudio.

Figura 64. Valor añadido de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida en cuanto a tasa de CaPcs y CaPnocs de los estudios de referencia y en el presente estudio, presentado como la proporción de CaPcs y CaPnocs diagnosticado únicamente por la biopsia sistemática



Como se puede observar en las figuras 63 y 64, el valor añadido de la BS a la BD varía en todos los estudios. Para Arsov y cols<sup>153</sup>, la adición de la BS supuso una mayor proporción diagnóstica de CaPcs que de CaPnocs. Para Lawrence y cols<sup>159</sup> y Bonet y cols<sup>155</sup>, esta adición implicó alcanzar un equilibrio diagnóstico entre el CaPcs y CaPnocs. Sin embargo, para la gran mayoría de los estudios, incluido el presente estudio, la adición de la BS supuso una mayor proporción diagnóstica de CaPnocs que de CaPcs. La tabla 39 muestra el número de CaPnocs de nuevo diagnóstico que aporta esta adición, para que la BS diagnostique un CaPcs que la BD ha pasado por alto.

Tabla 39. Número de CaPnocs que supone la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida a la lesión por cada CaPcs que añade esta adición

	N
Sonn	4,2
Vourganti	3,9
Filson	2,6
Arsov	0,0
Lawrence	1,0
Boesen	10,8
Mariotti	3,3
Bonet	1,2
Salami	1,8
HURyC	3,3

En el presente estudio, la adición de la BS a la BD supuso un incremento en la tasa diagnóstica de CaP del 16,8% con un incremento de la tasa diagnóstica del CaPcs del 14,4%. Por lo tanto, con la adición, la proporción CaPcs/CaP disminuye. Los resultados de este estudio son, a excepción de Arsov y cols<sup>153</sup>, concordantes con los de otros investigadores, ya que esta adición supone un mayor diagnóstico CaPnocs que de CaPcs.

Siddiqui y cols<sup>144</sup>, en su serie de 1.003 pacientes sin BP y con BPN, determinó que la adición diagnosticó 103 CaP (22%) más que la BD, sin embargo, de ellos, 86 CaP (83%) eran de bajo riesgo y solo 5 CaP (5%) de alto riesgo. Por lo tanto, es necesario realizar la adición de 12 cilindros a la BD a 200 pacientes para encontrar un CaPcs que no hubiera encontrado la BD; o por cada adicional CaP de alto riesgo diagnosticado, se diagnosticarán 17 CaP de bajo riesgo. Finalmente, Siddiqui y cols<sup>144</sup> concluyeron que la adición de la BS a la BD podría ser innecesaria.

Para Boesen y cols<sup>154</sup>, en su estudio con 206 pacientes con BPN, la adición implicó un incremento de CaP del 30%, principalmente a expensas (85%) de CaPnocs, por lo que defiende la técnica de biopsiar únicamente a la lesión sin la adición.

Por el contrario, Filson y cols<sup>156</sup>, con datos mixtos, refiere que para encontrar en la BS de 12 cilindros un CaPcs que no se encuentre en la BD, se deben realizar 14 BS y concluyó que los CaPcs pueden no siempre ser evidentes en la RMmp y la detección de CaPcs a menudo cambia el manejo del paciente. Salami y cols<sup>213</sup>, en su estudio con 140 pacientes con BPN, presentó un sobrediagnóstico de CaPcs del 3,5% con la adición, justificándolo como un error de procedimiento de la BD que en el futuro se tendrá que subsanar, y por el momento había que realizar la adición.

Respecto al beneficio de la adición de una biopsia de saturación a la BD, Radtke y cols<sup>218</sup> en pacientes sin BP no encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta adición y no la recomendaron. Por el contrario, Distler y cols<sup>215</sup> y Hansen y cols<sup>215</sup> en pacientes sin BP y BPN, demostraron un incremento del CaPcs del 19,9% ( $p=0,005$ ) y 9% ( $p<0,001$ ) respectivamente, recomendando la adición de una biopsia de saturación de 24 cilindros a la BD.

Los ER presentan unas conclusiones dispares debido a dos factores. El primero es la falta de estandarización de CaPcs. Teniendo en cuenta que hay autores que consideran como criterio de CaPcs a la afectación de dos o más cilindros, la proporción de afectación tumoral  $>50\%$ , la afectación mayor a 4-5 mm del cilindro o incluso parámetros analíticos como el  $PSA>10$  ng/ml y  $PSAD >0,15$  ng/ml/cc, pueden suponer una sobrestimación del CaPcs, a expensas de infraestimar el CaPnocs tanto en la BD como en la BS. El segundo factor es la falta de estandarización del número de cilindros tomados en la BD y en la BS, sobre todo en aquellos estudios donde el criterio de

CaPcs depende no solo del ISUP, sino del número o proporción de cilindros afectos como ya se ha explicado. Por lo tanto, la revisión bibliográfica no resuelve la pregunta.

Los resultados del presente estudio concuerdan con los resultados de Filson y cols<sup>156</sup>, ya que se debe realizar una BS a 15 pacientes para encontrar un CaPcs no detectado en la BD. En opinión del autor; con el criterio de CaPcs propuesto y, tomando 12 cilindros en la BS y 4 cilindros por área sospechosa; se debe considerar añadir una BS a la BD a pesar de que esto supone diagnosticar 3,3 veces más CaPnocs que CaPcs. En valores absolutos, esta adición supone un mayor diagnóstico de CaPcs que cualquier modalidad de biopsia por separado.

Sin embargo, debería tenerse en cuenta cómo influye esta adición respecto al impacto en el pronóstico del paciente o en los hallazgos en la pieza quirúrgica. Actualmente no hay estudios que comparen piezas de prostatectomía entre pacientes con y sin la adición de la BD y BS. Como previamente se comentó, en el estudio *ad hoc* con los CaP del presente estudio sometidos a prostatectomía radical, se encontró una similar infragradación entre el Gleason de la biopsia y el de la pieza de prostatectomía en los pacientes diagnosticados en la BD y los pacientes diagnosticados por la BS. Por lo tanto, la adición de la BS no supone una mayor infragradación entre el Gleason de la biopsia y el de la prostatectomía.

#### 5.3.4. Modificación de la lateralidad con la adición de la Biopsia Sistemática a la Biopsia Dirigida

Existe una tendencia actualmente hacia el diagnóstico más temprano del CaP y, por lo tanto, al diagnóstico de tumores más pequeños, con mayor predisposición a la enfermedad localizada y unifocal<sup>245-247</sup>. Este nuevo escenario en el CaP ha permitido el desarrollo del tratamiento focal del CaP.

La terapia focal, hasta la fecha, se ha conseguido con tecnologías ablativas como la crioterapia, HIFU, braquiterapia focal, radioterapia focal o terapia fotodinámica entre otras y, aunque los resultados de los ensayos clínicos son prometedores<sup>248</sup>, actualmente solo debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico o estudios de cohorte bien diseñados<sup>206</sup>.

Esta nueva tecnología terapéutica necesita de unas técnicas diagnósticas que describan con la mayor precisión posible la localización exacta del tumor ya que, al tratar únicamente la zona de la lesión, una información incompleta o inexacta conllevaría al incorrecto tratamiento del tumor.

En el presente estudio, como indica la tabla 21, en 32 pacientes (18,4%), la BS evidenció CaP en el lado contralateral al del área sospechosa positiva; en 15 pacientes

(8,6%) la BS lo encontró en ambos lóbulos (en el lóbulo de la lesión y en el contralateral) y en 17 pacientes (9,8%) la BS lo evidenció únicamente en el lóbulo contralateral.

Como indica la tabla 22, de los 17 pacientes donde la BS evidenció CaP en el lóbulo contralateral, 2 pacientes (1,2%) presentaron un CaPcs y en 15 pacientes (8,6%) un CaPnocs. De los 15 pacientes donde la BS evidenció CaP en ambos lóbulos, 9 pacientes (5,2%) presentaron un CaPcs y en 6 pacientes (3,4%) un CaPnocs. Finalmente, de los 22 pacientes donde la BS evidenció CaP en el mismo lado que la lesión positiva, 5 pacientes (2,9%) presentaron un CaPcs y 17 pacientes (9,8%) un CaPnocs.

Esto implica que, si en estos 54 pacientes la lesión se hubiese tratado con TF, dicho tratamiento habría sido subóptimo. Una estrategia de tratamiento más acertada debería de ser:

- Los 5 pacientes con CaPcs en el lóbulo ipsilateral a la lesión deberían ser tratados con una TF dirigida al lóbulo prostático completo.
- Los 17 pacientes con CaPnocs en el lóbulo ipsilateral a la lesión podrían ser tratados con TF dirigida a la lesión más una VA del lóbulo ipsilateral.
- A los 2 pacientes con un CaPcs en el lóbulo contralateral a la lesión se les debería ofertar un tratamiento radical.
- Los 15 pacientes con un CaPnocs en el lóbulo contralateral a la lesión podrían ser tratados con TF dirigida a la lesión más una VA del lóbulo contralateral.
- A los 9 pacientes con un CaPcs en ambos lóbulos se les debería ofertar un tratamiento radical.
- Los 6 pacientes con un CaPnocs en ambos lóbulos podrían ser tratados con TF de la lesión y VA del mismo lóbulo y del lóbulo contralateral.

La BS ha modificado la lateralidad del CaP en el 14,4% de los CaP diagnosticados en la BD, siendo el 34,4% de los mismos un CaPcs. Esta falta de detección de CaPcs de la RMmp podría considerarse como un falso negativo de la técnica. Actualmente no hay estudios en la literatura donde se estudie cómo la adición de la BS a la BD modifica la lateralidad del CaP, por lo que este resultado no es comparable con el de otros autores.

En un reciente estudio publicado por Artiles y cols<sup>249</sup>, se realizó una biopsia por saturación de 20 cilindros a 73 pacientes con RMmp sin lesiones sospechosas. El estudio describe que 34 pacientes (46,6%) presentaron un CaP no visible en la RMmp, siendo 12 de ellos (35,3%) un CaPcs, recomendando por lo tanto, valorar realizar una biopsia a pesar de una RMmp negativa.

Otro importante estudio, prospectivo y realizado en un subgrupo de 141 pacientes con BPN es el estudio de Distler y cols<sup>215</sup>. En él, el autor realizó una biopsia de saturación a los pacientes con RMmp sin lesión sospechosa, y concluyeron que la tasa diagnóstica de CaPcs en estos pacientes fue del 15,6%.

Sin embargo, un importante estudio prospectivo es el realizado por Dal Moro y cols<sup>163</sup> con 101 pacientes, donde realizaron una biopsia de saturación a los pacientes con RMmp sin lesión sospechosa, concluye que la tasa de falsos negativos para la RMmp del 18,2%, pero ninguno de ellos fue un CaPcs; por lo tanto, el autor desestima la biopsia de saturación en pacientes con RMmp negativa, a pesar de la persistente sospecha de CaP.

Hay que tener en cuenta que la tasa de falsos negativos y el VPN dependen de la prevalencia del CaP en la muestra. Entre estos artículos, la tasa de CaP varía entre el 45,5% para Dal Moro y cols<sup>163</sup>, al 59,5% para el presente estudio, lo que puede justificar las diferencias en la tasa de falsos negativos y las discrepancias entre las conclusiones de los autores.

Se ha asociado la subexpresión de genes de organización celular con la capacidad de detección en la RMmp. Las mutaciones en genes supresores de tumores, como por ejemplo PTEN, podría explicar el fenómeno de cáncer invisible en la RMmp<sup>249</sup>.

En el presente estudio, en 1 de cada 7 pacientes la localización del CaP se ve modificado por la BS, siendo un CaPcs en el 34,4% de las ocasiones y modifica el tratamiento en hasta 1 de cada 3 pacientes. Por tanto, se concluye que es prudente asociar una BS de 12 cilindros a la BD para evitar el infradiagnóstico de CaP. Además, en el caso de que en un futuro se instaure la TF a la lesión como un tratamiento de primera línea del CaP, se debería añadir la BS para diseñar una estrategia terapéutica más precisa que suponga la elección del tratamiento más acertado.

## 5.4. Estudio de los cilindros

La VA constituye una alternativa válida, o incluso el tratamiento de elección en CaP seleccionados, según Guidelines<sup>18,124,207</sup>.

Aunque no los enumera, los criterios generales de la EAU<sup>206</sup> para inclusión en el protocolo de VA en su Guía de CaP de 2021:

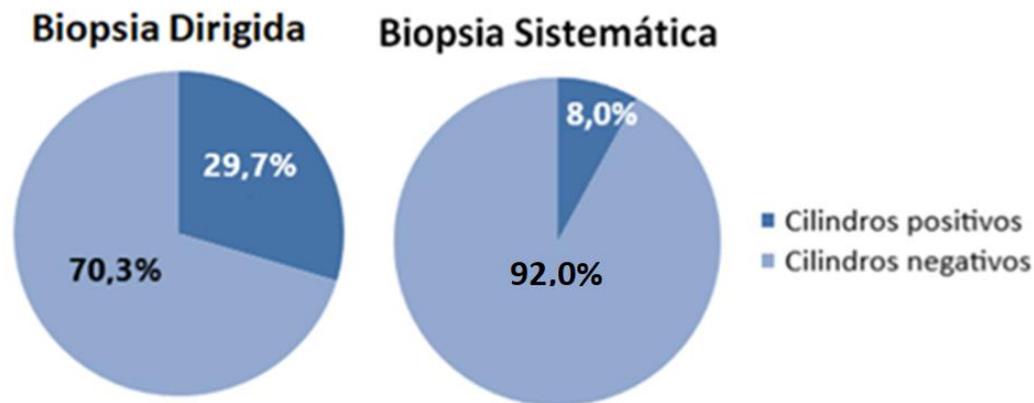
- ISUP 1, o ISUP 2 con menos del 10% del patrón 4.
- Estadio clínico cT1 o cT2a.
- PSA <10 ng/ml y PSAD <0,15 ng/ml/cc.
- Afectación de 2-3 cilindros, con una proporción tumoral <50% en todos los cilindros, sobretodo en ISUP 2.
- Sin afectación extensa en la RMmp.
- Sin patrón cribiforme, carcinoma intaductal, sarcomatoide o células pequeñas.

Los criterios referidos al número de cilindros afectados y su proporción tumoral no describen a qué modalidad de biopsia corresponde, ya que no debería de tener el mismo significado que se sean positivos 3 cilindros de una biopsia de saturación que 3 cilindros de una biopsia sextante. Por ello, debido al desarrollo de la BD, se estudiará si el número de cilindros afectados y la proporción de afectación tumoral es similar entre la BD y la BS.

### 5.4.1. Estudio de los cilindros en la Biopsia Sistemática y Biopsia Dirigida

En el presente estudio se obtuvieron y analizaron un total de 6.172 cilindros; 1.816 cilindros correspondían a la BD y 4.356 cilindros a la BS. La media de cilindros por paciente fue de 4 y 12 para la BD y BS, y el porcentaje de cilindros positivos por paciente biopsiado fue del 29,7% y del 8,0% en la BD y BS respectivamente ( $p < 0,001$ ). En el paciente con CaP, la media de cilindros positivos fue de 2,9 y 2,5 para la BD y BS, y proporcionalmente, el número de cilindros positivos fue del 62,4% frente al 13,0% para la BD y BS,  $p < 0,001$ . La proporción de afectación tumoral por cilindro en la BD frente a la BS fue del 43,6% frente al 15,8%, diferencias también estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). La figura 65 representa la proporción de cilindros positivos en la BD y BS.

Figura 65. Proporción de cilindros positivos en la biopsia dirigida y en la biopsia sistemática



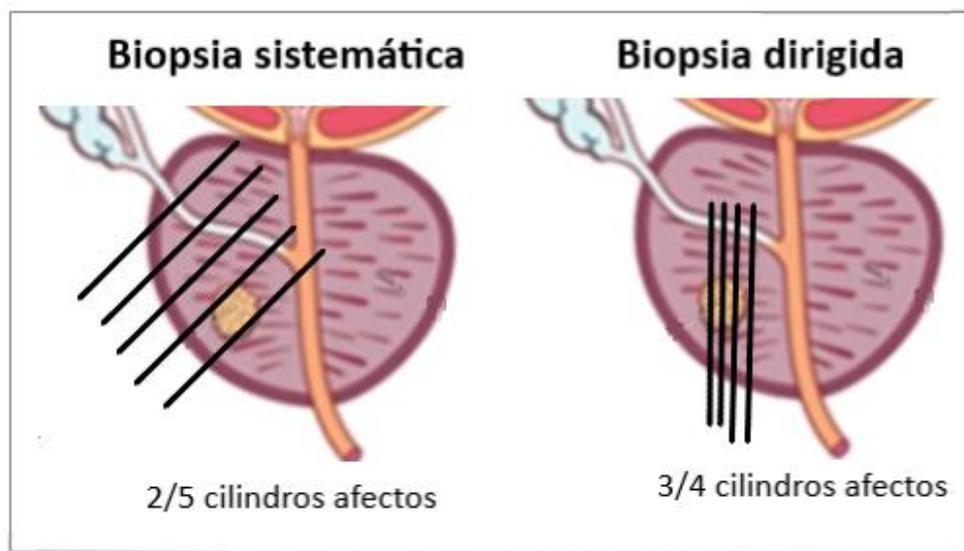
Existe actualmente escasa literatura que trate este resultado. El único estudio que analizó este objetivo fue el de Arsov y cols<sup>153</sup>, que incluyeron pacientes con BPN a los que se realizó una BD más BS. El autor obtuvo 595 cilindros en la BD y 1.808 en la BS y concluyeron que la proporción de cilindros positivos por paciente fue del 21,0% para la BD y del 12,0% para la BS, ( $p < 0,001$ ). En pacientes con CaP, el porcentaje de cilindros positivos por paciente fue del 56,0% en la BD frente al 29,0% en la BS ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no encontraron diferencias para la proporción de afectación tumoral de los cilindros entre ambas biopsias (58,0% frente a 52,0%;  $p = 0,4$ ). Finalmente, el autor concluyó que el número de cilindros necesarios en la BD frente a la BS para detectar un CaP fue de 15 frente a 44, y para detectar un CaP significativo de 19 frente a 55.

Kaufmann y cols<sup>150</sup> realizaron a pacientes con BPN una biopsia *in bore* junto con una BS, exponiendo que en la BD el 88,0% de los cilindros fueron positivos frente al 8,0% de los cilindros de la BS ( $p < 0,001$ ). Estos resultados también se repiten en pacientes con BPN sometidos a una biopsia cognitiva, incluso si el paciente es sometido a una BS de 28 cilindros. Este resultado fue presentado por Pepe y cols<sup>164</sup> en su serie de 78 pacientes sometidos a una BD más una biopsia de saturación, concluyendo que el 15,7% de los cilindros fueron positivos en la BD frente al 6,7% de la biopsia de saturación ( $p < 0,05$ ).

Estos resultados se justifican con la propia definición de BD. A diferencia de la BS donde la obtención de los cilindros se realiza de forma estandarizada sobre la superficie prostática, siendo poco probable la obtención de un alto número de cilindros afectados; la BD, independientemente de si es *in bore*, guiada por un SNV o

cognitiva en manos expertas, es una modalidad de biopsia en la que el cilindro se obtiene del área sospechosa incrementándose por tanto el número de cilindros afectados. La figura 66 explica este concepto con un esquema.

Figura 66. Esquema de obtención de cilindros en la biopsia sistemática y biopsia dirigida a la lesión.



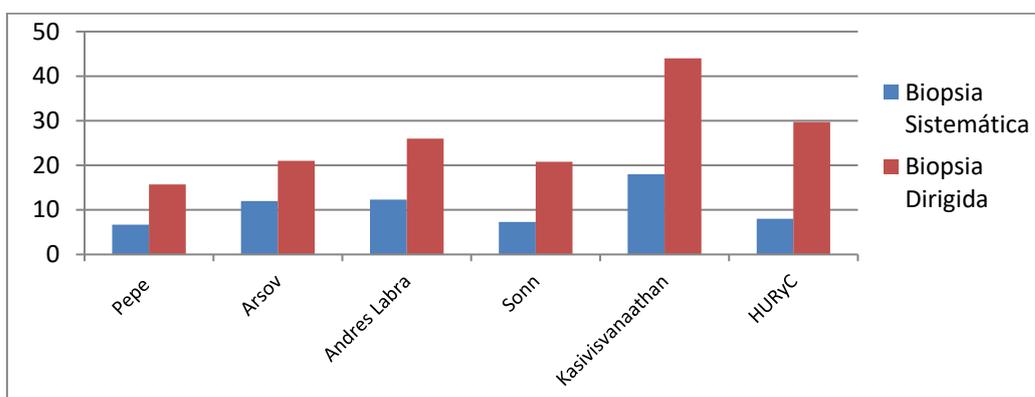
En estudios mixtos (pacientes con BPN y BPP) donde se comparaba este resultado, los datos también fueron similares. Para Sonn y cols<sup>162</sup>, los cilindros de la BD tenían más probabilidades de revelar CaP (20,8% de 486 cilindros dirigidos) que los cilindros de la BS (7,3% de 1.741 cilindros sistemáticos) ( $p = 0,001$ ). Radtke y cols<sup>218</sup>, en su serie de 294 pacientes, expusieron que mientras que sólo el 7,5% de los cilindros de la BS detectaron un CaPcs, el 46,0% de los cilindros de la BD detectaron un CaPcs. Esta proporción de cilindros positivos en CaPcs fue similar a los datos de Pokorny y cols<sup>243</sup> (15,0% frente a 56,4%) y Delongchamps y cols<sup>102</sup> (22,0% frente a 67,0%). Otro estudio importante es el de Labra y cols<sup>250</sup>, un estudio realizado con pacientes mixtos donde, de los 2.318 cilindros biopsiados, 1.586 cilindros obtenidos en la BS y 732 cilindros obtenidos en la BD, con una tasa positiva del 12,3% y 26,0%, respectivamente ( $p < 0,001$ ), con una OR para la detección de CaP en la BD de 4,5 (IC95%: 3,0-4,0). Ninguno de estos estudios realizó una discusión sobre sus resultados.

En pacientes sin BP, los resultados fueron similares a los resultados de pacientes con BPN. Kasivisvanaathan y cols<sup>216</sup> en su estudio con 500 pacientes sin BP, concluyó que

hay una mayor proporción de cilindros positivos para CaP en el grupo de BD (422/967 cilindros, un 43,6%) frente al grupo de BS (515/2.788 cilindros, un 18,5%). Por lo tanto, esta diferencia en la proporción de los cilindros afectados entre BD y BS fue independiente no solo del tipo de BD, sino también si el paciente presentaba o no biopsias previas.

A modo iconográfico, la figura 67 muestra los artículos que presentan estos resultados, la diferencia entre la proporción de cilindros positivos según la modalidad de biopsia en pacientes biopsiados.

Figura 67. Proporción de cilindros positivos de los pacientes biopsiados en biopsia sistemática y biopsia dirigida en los estudios de referencia y en el presente estudio

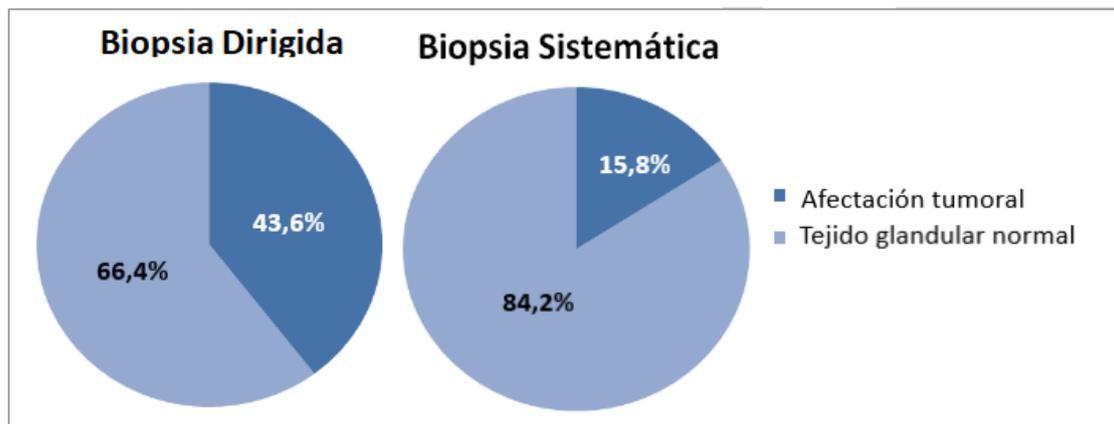


Esta rentabilidad diagnóstica del cilindro, tanto en número de positivos como en la proporción de afectación del cilindro se debe principalmente a que la BS es una biopsia aleatoria, se obtienen cilindros de zonas macroscópicamente sanas, por lo que atravesar con la aguja de biopsia un área sospechosa invisible a la ecografía a través de su diámetro máximo y centrar todos los cilindros en esa área es improbable, lo contrario a la BD, donde la biopsia va dirigida al área sospechosa y el objetivo es obtener la mayor cantidad de tejido posible de esa área visiblemente sospechosa. Este objetivo demuestra la utilidad de la BD para obtener mayor cantidad de tejido histológico deseado.

Respecto a la proporción de la afectación tumoral por cilindro en la BS frente a la BD, no existe en la literatura referencia a dicho objetivo, a excepción de Arsov y cols<sup>153</sup> que no encontraron una diferencia estadísticamente significativa. El presente estudio encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de

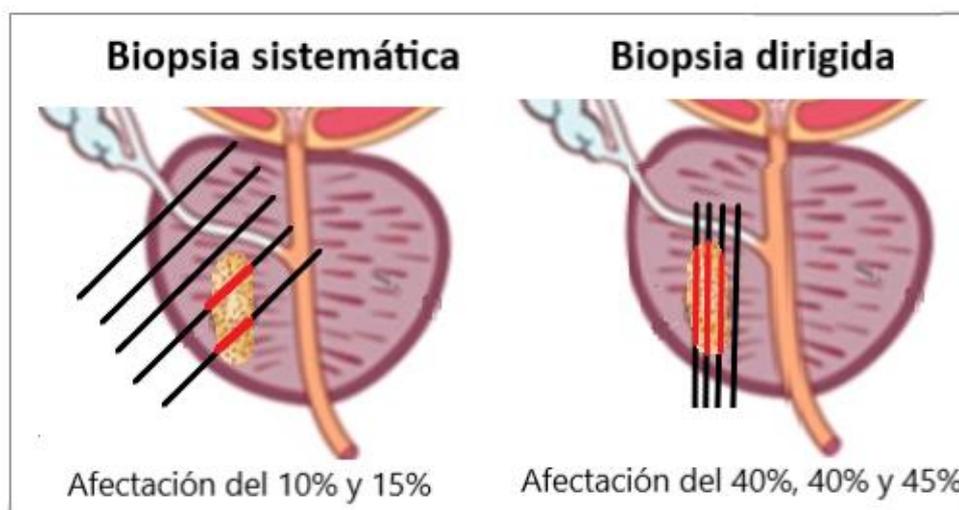
afectación histológica entre la BD (43,6%) y la BS (15,8%). La figura 68 representa la proporción de afectación tumoral en los cilindros de la BD y BS.

Figura 68. Comparativa de la proporción de afectación tumoral en los cilindros positivos de la biopsia dirigida y biopsia sistemática



La justificación de esta diferencia podría tener relación con la diferencia en la proporción de los cilindros afectados entre BD y BS, ya que, al realizar una BD, la cantidad de aguja de biopsia que atraviesa el área tumoral es mayor si la biopsia es dirigida que si es aleatoria. A modo esquemático, la figura 69 muestra esta hipótesis.

Figura 69. Esquema de la proporción de afectación tumoral durante la obtención de cilindros en la biopsia sistemática y biopsia dirigida a la lesión



Con los resultados presentados en el actual estudio y lo descrito en la literatura, se concluye que, efectivamente, uno de los pilares que justifican el realizar la BD frente a la clásica BEp es no solo que aumente la tasa diagnóstica de CaPcs disminuyendo el diagnóstico del CaPnocs, sino que ese aumento en la tasa diagnóstica se consigue a expensas de un menor número de cilindros. Esto supone una mayor rentabilidad por cilindro, un menor número de cilindros necesarios para un resultado positivo, lo que consigue reducir los costes y la comorbilidad de la técnica<sup>102,251</sup>. Sin embargo, esta diferencia, aunque estadísticamente significativa, no se tiene en cuenta para valorar o no la adición de la BS a la BD por el momento.

#### 5.4.2. Estudio de los cilindros según la clasificación PIRADS v2.1

A la hora de calcular y comparar el número y proporción de cilindros positivos, así como la proporción de afectación tumoral por cilindro en los PIRADS 3, 4 y 5 en pacientes con CaP, en el presente estudio, el porcentaje de cilindros positivos fue del 34,5%, 62,8% y 69,5% ( $p < 0,001$ ); con una media de cilindros positivos de 1,4, 2,5 y 2,8 cilindros ( $p < 0,001$ ), respectivamente. La proporción de afectación tumoral por cilindro en el PIRADS 3, 4 y 5 fue del 35,4%, 39,4% y 47,3% ( $p = 0,002$ ), respectivamente. Por lo tanto, cuanto mayor sea el PIRADS, mayor será la proporción de cilindros positivos y mayor será la afectación tumoral por cilindro en el paciente con CaP.

Matsugasumi y cols<sup>252</sup> realizaron un estudio con 88 pacientes a los que se les sometió a una RMmp, una BD más BS y posteriormente una prostatectomía radical, concluyendo que el factor predictor con mayor potencia predictiva para estimar el volumen tumoral no fue la medición del área sospechosa en la RMmp, sino la proporción de afectación tumoral del cilindro positivo.

Por lo tanto, una hipótesis sería que los PIRADS más altos se presentan en áreas sospechosas de mayor tamaño, por ello hay mayor proporción de cilindros afectos. Esta hipótesis cobra sentido al recordar que la diferencia entre las lesiones catalogadas como PIRADS 4 frente a las PIRADS 5 es que, en esta última, el tamaño de la lesión debe ser mayor a 15 mm a pesar de presentar las mismas características en las secuencias de la RMmp.

Lamentablemente, debido a que no se planteó la inclusión del volumen del área sospechosa en el diseño de este estudio ni el resultado de la histología definitiva de la prostatectomía radical, no se puede demostrar la asociación entre volumen tumoral y PIRADS. Actualmente tampoco hay estudios en la literatura que demuestren esta posible relación.

Okoro y cols<sup>253</sup> estudiaron y confirmaron la correlación entre el porcentaje de cilindros afectados ( $R^2 = 0.31$ ) y la proporción de afectación tumoral por cilindro ( $R^2 = 0.37$ ) de la BD frente al volumen tumoral. No obstante, aunque el autor concluye que la correlación es positiva, la relación entre variables en ambos casos no es muy intensa.

Teniendo en cuenta los resultados de Okoro<sup>253</sup> que a mayor volumen, mayor proporción de cilindros de la BD, los resultados y cols del presente estudio entre cilindros positivos y PIRADS se podrían justificar por el volumen del área sospechosa.

Por otro lado y en la línea de esta hipótesis, Martorana y cols<sup>254</sup> estudió la asociación entre PIRADS, volumen del área sospechosa y CaP en la BD. Este estudio se realizó en 157 pacientes con BPN y concluyó que la probabilidad de un diagnóstico de CaPcs es 2,6 veces mayor para un volumen entre 0,5 y 1 cc respecto a un volumen menor; y que la probabilidad de CaP aumenta 4 veces para un volumen mayor a 1 cc. Finalmente, concluyó que cuando se realiza un estudio entre PIRADS, volumen y CaP, el riesgo de CaP aumenta proporcionalmente respecto al PIRADS y al volumen de la lesión.

Debido a la mayor precisión de las nuevas técnicas de biopsia, sería aconsejable revisar los criterios de inclusión en protocolo de VA o la recomendación de realizar un tratamiento activo con braquiterapia en base al número de cilindros afectados o la proporción de afectación en el cilindro de una modalidad de biopsia que comienza a considerarse obsoleta; o que, al menos, presenta una menor precisión diagnóstica. En tal caso, en la reciente actualización de la Guía de Cáncer de Próstata<sup>18</sup> de 2021 de la EAU<sup>206</sup>, se encuentran excluidos del protocolo para VA los criterios de inclusión del número máximo de cilindros afectados y la proporción de afectación tumoral del 50% del cilindro.

## 5.5.Relación entre la clasificación PIRADS V2.1, CaP/CaPcs, ISUP y número y proporción de afectación de los cilindros

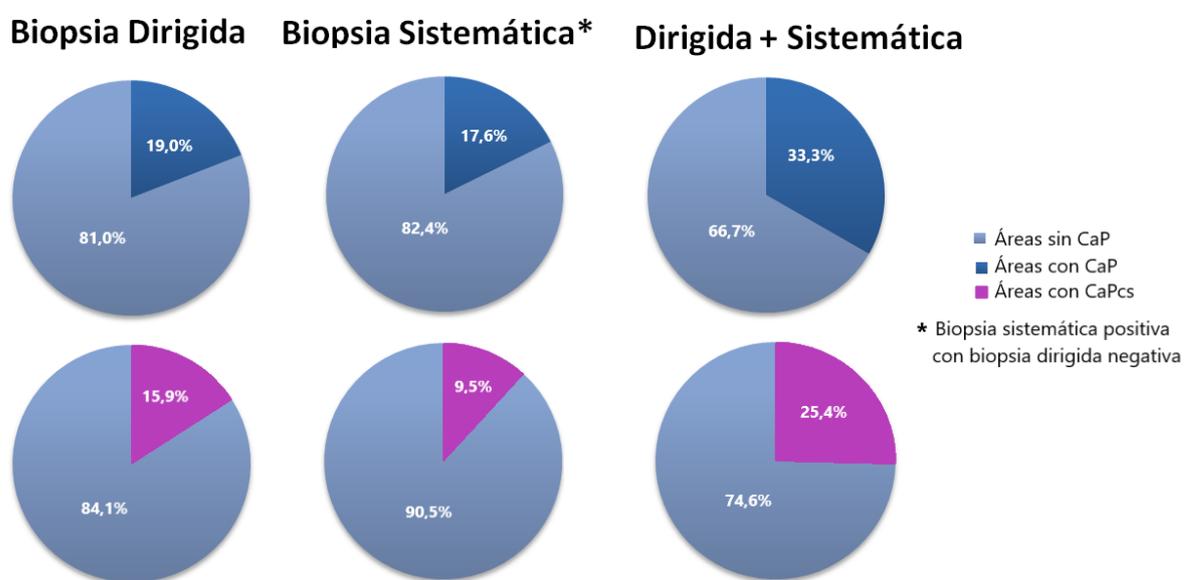
### 5.5.1. Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el CaP/CaPcs

En el presente estudio, el 45,8% de las áreas PIRADS 3, 4 y 5 (208/454 áreas) presentaron un CaP.

Si se realiza el estudio individual por PIRADS, en las lesiones PIRADS 3, el 81,0% de estas áreas sospechosas (102/126 áreas) no albergaban CaP. El 19,0% de las lesiones PIRADS 3 (24/126 áreas) eran positivas para CaP, siendo el 83,3% de las mismas un CaPcs (20/24 áreas). Es decir, el 15,9% de todas las áreas PIRADS 3 presentaron un CaPcs.

En 18 de las 102 lesiones PIRADS 3 con una BD negativa (17,6%), el diagnóstico de CaP se realizó en base a la BS, siendo en 12 de 18 estos casos un CaPcs (66,7%). Por lo tanto, la adición de la BS a la BD en el PIRADS 3, incrementó la tasa de CaP del 19,0% al 33,3% (un 14,3%) y en el CaPcs del 15,9% al 25,4% (un 9,5%). En la figura 70 se muestran estos datos de forma iconográfica.

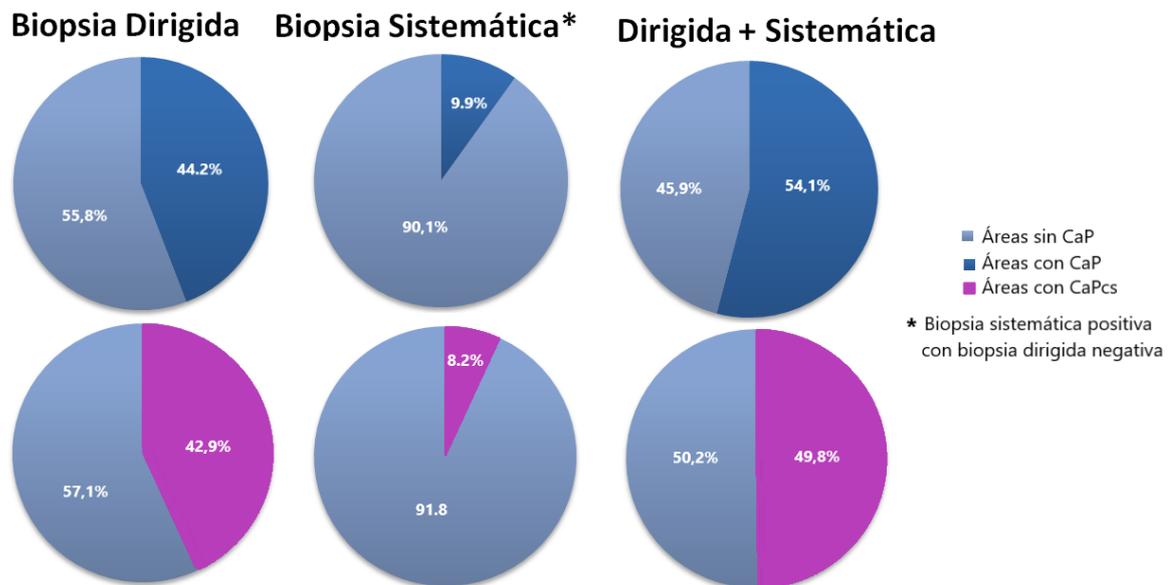
Figura 70. En PIRADS 3. Proporción diagnóstica de CaP y CaPcs en la biopsia dirigida, biopsia sistemática con biopsia dirigida negativa y en la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida



En las lesiones PIRADS 4, el 44,2% de estas áreas sospechosas (103/233 áreas) demostraron un CaP, cumpliendo el 97,1% criterios de CaPcs (100/103 áreas). Es decir, el 42,9% de todas las áreas PIRADS 4 presentaron un CaPcs.

En 23 de las 130 (17,7%) de las lesiones PIRADS 4 con una BD negativa, el diagnóstico de CaP se realizó en base a la BS, siendo en 16 de los 23 casos un CaPcs (69,6%). Por lo tanto, la adición de la BS a la BD en el PIRADS 4, incrementó la tasa de CaP del 44,2% al 57,1% (un 12,9%) y en el CaPcs del 42,9% al 49,8% (un 6,9%). En la figura 71 se muestran estos datos de forma iconográfica.

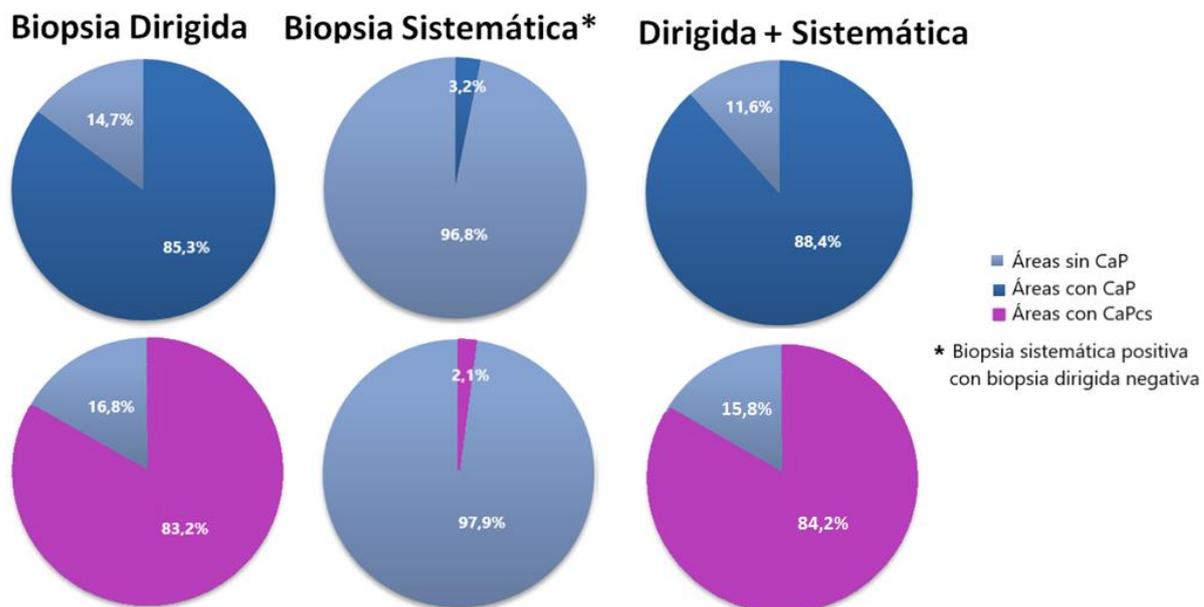
Figura 71. En PIRADS 4. Proporción diagnóstica de CaP y CaPcs en la biopsia dirigida, biopsia sistemática con biopsia dirigida negativa y en la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida



Finalmente, en las lesiones PIRADS 5, el 85,3% de estas áreas sospechosas (81/95 áreas) demostraron CaP, siendo el 97,5% de los CaPcs (79/81 áreas). Es decir, el 83,2% de todas las áreas PIRADS 5 presentaron un CaPcs.

En 3 de las 14 (21,4%) de las lesiones PIRADS 5 con una BD negativa, el diagnóstico de CaP se realizó en base a la BS, siendo en 2 de los 3 casos un CaPcs (66,7%). Por lo tanto, la adición de la BS a la BD en el PIRADS 5, incrementó la tasa de CaP del 85,3% al 88,4% (un 3,1%) y en el CaPcs del 83,2% al 84,2% (un 1,0%). En la figura 72 se muestran estos datos de forma iconográfica.

Figura 72. En PIRADS 5. Proporción diagnóstica de CaP y CaPcs en la biopsia dirigida, biopsia sistemática con biopsia dirigida negativa y en la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida



Esta diferencia en la tasa diagnóstica del CaP y CaPcs entre el PIRADS 3, 4 y 5 presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, independientemente del valor PIRADS, la proporción de CaP que no evidencia la BD se encontró en torno al 16,6-21,4%, presentando en el 66,7% un CaPcs en las tres categorías.

Respecto a lo publicado hasta la fecha, hay estudios en los que la tasa diagnóstica de CaP corresponde a la adición de la BS a la BD. Esto puede suponer una sobrestimación de la tasa de CaP respecto a los estudios que presentan sus resultados en base únicamente a la BD a expensas de los CaP diagnosticados únicamente por la BS.

Actualmente no existen estudios que describan la tasa de CaP por PIRADS únicamente en pacientes con BPN. Los estudios más significativos en este campo son el trabajo de Hofbauer y cols<sup>255</sup> y el trabajo de Borkowetz y cols<sup>256</sup>, y aunque ambos estudios reclutaron a pacientes tanto con BPN como sin BP, presentaron sus resultados por separado. Además, también presentaron los resultados diferenciando los de la BD y la BD más BS.

Para Hofbauer y cols<sup>255</sup>, la tasa de CaP por PIRADS 3, 4 y 5 en los pacientes con BPN fue del 32%, 56% y 82%; y la tasa de CaPcs del 14%, 34% y 69%, respectivamente. El autor

presentó diferencias estadísticamente significativas entre el PIRADS 3 y el 4/5, resultados coincidentes con los de Borkowetz y cols<sup>256</sup>. Sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el PIRADS 4 y 5, a diferencia del presente estudio que sí que las demostró ( $p < 0,001$ ), tanto para el CaP como el CaPcs.

Respecto a estudios que analizan la tasa de CaP/CaPcs de la BD en pacientes mixtos<sup>257,258</sup> o sin BP<sup>259</sup>, la tasa en estos estudios fue similar a los estudios de pacientes con BPN (Hofbauer y cols<sup>255</sup>, Borkowetz y cols<sup>256</sup> y el presente estudio). La tabla 40 muestra los valores mínimos y máximos de dichos estudios, clasificados por PIRADS.

Tabla 40. Tasa de CaP y CaPcs desglosado por PIRADS en los artículos de la literatura con pacientes mixtos y pacientes sin biopsia prostática previa

Artículos	PIRADS 3		PIRADS 4		PIRADS 5	
	CaP (%)	CaPcs (%)	CaP (%)	CaPcs (%)	CaP (%)	CaPcs (%)
Mixtos BD	20,0-26,6	3,23-16,7	43,6-62,0	24,7-41,4	50,0-91,9	21,4-82,0
Mixtos BD + BS	29,7-39,0	15,0-24,0	40,5-66,0	32,4-42	81,2-91,0	63,3-82,0
Sin BP BD	24,0-24,1	5,8-14,8	51,9	44,2	49,0-90,0	32,6-80,0
Sin BP BD+BS	51,9	29,2	70,1	59,7	92,9	85,9

BP: biopsia previa. BD: biopsia dirigida. BS: biopsia sistemática  
CaP: cáncer de próstata. Cs: clínicamente significativo

Sin embargo, independientemente del perfil del paciente, sí se objetiva un aumento en la tasa de CaP/CaPcs por PIRADS si se añade la BS a la BD. Esta diferencia ya se intuye en series de pacientes mixtos<sup>257,258</sup>, y se acentúa aún más si se compara con artículos donde se estudia la tasa de CaP/CaPcs por PIRADS en pacientes sin BP<sup>257-259</sup>, como muestra la tabla 36. La mayor parte de los estudios, como ocurre con Hofbauer y cols<sup>255</sup> y Borkowetz y cols<sup>256</sup>, muestran diferencias estadísticamente significativas entre el PIRADS 3 y el PIRADS 5. Sin embargo, no presentan diferencias estadísticamente significativas entre el PIRADS 4 y el PIRADS 5, bien porque no alcanzan el nivel de significación estadística o porque directamente no lo calculan.

A pesar de que la tasa de CaP/CaPcs por PIRADS en la BD presenta unos valores similares entre pacientes con BPN y sin BP, Hofbauer y cols<sup>255</sup> fueron de los pocos autores que presentaron los datos de pacientes sin BP y con BPN por separado y, aunque no realizaron una comparación directa, los pacientes sin BP presentaban una tasa de CaP/CaPcs mayor para todos los PIRADS. Esta diferencia fue mayor si se realizaba la adición de la BS a la BD. Este resultado sugiere que los pacientes sin BP, tal

y como se ha descrito previamente, presentaban una distribución del tumor más accesible a la BS que pacientes con BPN, donde la biopsia previa en esa localización fue negativa, presentando una tasa de CaP/CaPcs mayor en los sin BP a expensas de la BS.

Hofbauer y cols<sup>255</sup> también estudiaron la tasa de falsos negativos de la BD por PIRADS, o lo que supone la adición de la BS de 12 cilindros a la BD en pacientes con BPN. Hofbauer y cols<sup>255</sup> presentaron un incremento de la tasa de CaPcs por PIRADS 3, 4 y 5 del 26,9%, 14,6% y 8,0% si se realizaba la adición. Aunque no obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre realizar la adición de la BS o no realizarla, Hofbauer y cols<sup>255</sup> recomendaron la adición.

Ante los resultados del presente objetivo, a pesar de que incluso la adición suponga un aumento de la tasa diagnóstica del CaPcs menor que para Hofbauer y cols<sup>255</sup>, se recomienda la adición de la BS a la BD.

Sin embargo, dado que el beneficio para la tasa de CaPcs es menor del 10% en cualquier PIRADS, la recomendación de la adición es cuanto menos controvertida y posiblemente otros autores la puedan desaconsejar.

#### 5.5.2. Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y el grupo de grado ISUP

En el objetivo previo se ha demostrado la asociación estadísticamente significativa entre PIRADS, CaP y CaPcs; las áreas con PIRADS altos presentan una mayor probabilidad de presentar CaP, y que el CaP sea clínicamente significativo. El presente objetivo estudia la asociación entre la clasificación PIRADS y el ISUP.

En el presente estudio, el ISUP más frecuente fue el ISUP 2 (31,7%), seguido del ISUP 1 (23,6%), ISUP 4 (21,1%), ISUP 3 (20,2%) e ISUP 5 (3,4%). Estudiando la asociación entre ISUP y PIRADS, el estudio ha demostrado que en los ISUP 1-2 predominan el PIRADS 3 y 4 (67,3% y 78,8%), y en los ISUP altos predomina el PIRADS 5 (85,7%), mostrando un resultado estadísticamente significativo.

Dicho de otro modo, si un área PIRADS 3 era positiva para CaP, la probabilidad que presente un ISUP 1-2 era del 90,8%. Esta probabilidad de ISUP bajo descendía conforme aumentaba el PIRADS, siendo del 60,2% para el PIRADS 4 y del 37,0% para el PIRADS 5. Esta asociación presentó un coeficiente de correlación de rango de Kendall de 0,27, resultando esta asociación estadísticamente significativa.

Actualmente son pocos los estudios en la literatura que tratan de dicho objetivo. Hofbauer y cols<sup>255</sup>, en su estudio con pacientes mixtos sometidos a una BD del área sospechosa según la clasificación PIRADS v1, compartieron la proporción de ISUP con

el presente estudio, así como la asociación estadísticamente significativa entre la clasificación PIRADS y el ISUP.

Walker y cols<sup>257</sup>, en un estudio prospectivo con pacientes sin BP, compartieron también dicha proporción, con un coeficiente Kendall entre PIRADS e ISUP del 0,5,  $p < 0,001$ .

Por lo tanto, se concluye que existe una relación positiva, proporcional y estadísticamente significativa entre la clasificación PIRADS y el grado de ISUP.

### 5.5.3. Relación entre la clasificación PIRADS V2.1 y los cilindros positivos

El presente estudio demostró que a mayor PIRADS, el número de cilindros afectados era mayor (34,5%, 62,8% y 69,5% para el PIRADS 3, 4 y 5 respectivamente)  $p < 0,001$ , con una mayor proporción de afectación tumoral (35,4%, 39,4% y del 47,3%, para el PIRADS 3, 4 y 5 respectivamente)  $p = 0,002$ .

Actualmente no existe en la literatura ningún estudio que comparta esta conclusión, sin embargo, este resultado se puede justificar con la premisa de que uno de los criterios para clasificar a una lesión como PIRADS 5 y no como PIRADS 4 es que dicha lesión presente un tamaño mayor a 15 mm en la RMmp. Por lo que cuanto mayor es el tamaño del área sospechosa, mayor es el PIRADS; más fácil es realizar la toma de un cilindro positivo y éste presentará mayor afectación tumoral por cilindro.

Se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre la clasificación PIRADS, el número de cilindros afectados y la proporción de afectación tumoral por cilindro.

## 5.6. Análisis univariante, multivariante y nomograma

Actualmente y, a pesar de los avances médicos y tecnológicos, el fácil acceso a la información y al desarrollo del *big data*, el diagnóstico de CaP continúa siendo como al principio, histológico. La obtención de tejido prostático se lleva a cabo mediante la biopsia prostática, técnica operador dependiente, incómoda, invasiva, no exenta de complicaciones y con un coste económico no desdeñable<sup>260-262</sup>. Existe la posibilidad de que en el futuro el CaP pase a depender de un diagnóstico clínico, bioquímico, radiológico, una mezcla de todos ellos, o depender de técnicas aún no desarrolladas, como ocurre por ejemplo en el cáncer renal, donde la biopsia tiene un papel residual a expensas del diagnóstico radiológico (TC, RM, PET-TC o eco con contraste). Hasta que se alcance este ideal futuro, cabe al menos la posibilidad de mejorar la indicación de la

biopsia prostática, seleccionando al paciente que se beneficie de realizarla o, por el contrario, evitar indicarla en el paciente que no le preste beneficio.

Aunque el PSA es un parámetro validado y ampliamente usado para seleccionar qué pacientes son candidatos para la realización de una biopsia de próstata, el principal problema que presenta es el sobrediagnóstico y el subsecuente sobretratamiento<sup>263,264</sup>.

Para reducir este inevitable inconveniente, se han desarrollado modelos predictores del riesgo de CaP en base a los datos clínicos y bioquímicos del paciente. Los modelos validados más representativos son el Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator (PCPT-RC)<sup>265</sup>, European Randomized Study for Screening of Prostate Cancer Risk Calculator (ERSPC-RC)<sup>266</sup> y el Chinese Prostate Cancer Consortium Risk Calculator (CPCC-RC)<sup>267</sup>. Sin embargo, a pesar de que estos modelos incluyen múltiples factores predictores, ninguno de ellos incluye el resultado de la RMmp.

Gracias al desarrollo, implementación y estandarización de la nomenclatura de la RMmp en el CaP, se ha comenzado a incluir su resultado (PIRADS) en los modelos predictivos y nomogramas más importantes en el cálculo de la probabilidad de resultado patológico en el paciente candidato a prostatectomía radical. Estos modelos eran el nomograma CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment Score)<sup>268</sup>, el nomograma MSKCC (The Memorial Sloan Kettering Cancer Center)<sup>269</sup> y el nomograma de Partin<sup>270</sup>. Esta adición<sup>271</sup> mejoraba significativamente la predicción de los hallazgos adversos y la recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical. Rayn y cols<sup>272</sup> publicaron un estudio donde calculaban un incremento en el AUC del 0,1 al añadir el resultado de la RMmp al nomograma MSKCC. Schütz y cols<sup>273</sup> concluyeron que los modelos de riesgo que incluían el resultado de la RMmp son superiores a aquellos que no lo incluían, tanto en pacientes sin BP como pacientes con BPN.

En el diagnóstico del CaP se han realizado modelos predictivos y nomogramas específicos que incluyen el resultado de la RMmp (PIRADS) con el objetivo de excluir a aquellos pacientes que no se benefician de la realización de sucesivas biopsias prostáticas. El modelo predictivo más representativo en este escenario es el nomograma de Truong<sup>274</sup>, que utilizaba la cohorte de 142 pacientes de la Universidad de Rochester y la cohorte de 143 pacientes de la Universidad de Alabama para su desarrollo. Este nomograma predice la probabilidad de presentar una BD más BS negativa con un AUC de 0,825 utilizando como variables independientes la edad, PSA, VP y PIRADS. Posteriormente Bjurlin y cols<sup>275</sup> realizaron una validación externa de este nomograma, concluyendo que éste presenta una alta precisión diagnóstica (AUC 0,79). En 2017, Radtke y cols<sup>276</sup> desarrollaron dos modelos predictivos de riesgo de CaP, uno en pacientes sin BP y otro en pacientes con BPN. Utilizó las variables edad, TR, PSA, VP

y PIRADS v1 con un AUC de 0,83 y 0,81 para la predicción de CaP en cada uno de los modelos.

Con el fin de reducir el número de biopsias y su potencial sobretratamiento, se propuso realizar un modelo predictivo prebiopsia individualizado en la serie de pacientes del presente estudio. La determinación de variables es crucial a la hora de desarrollar un modelo predictivo; sin embargo, un gran número de variables no implica una mayor habilidad predictiva del modelo<sup>277</sup>. En este caso, se decidió incluir las variables con una asociación con el CaP en modelos predictivos previos, así como aquellas variables que la RMmp nos ha ofertado.

La asociación entre CaP, PIRADS y PSAD es común entre los estudios que realizan un análisis univariante<sup>156,162,165,213,278</sup>, otros autores describen una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante entre CaP y edad<sup>165,279,280</sup>, PSA<sup>162,165,276,278,262,263</sup>, cociente PSA<sup>278</sup>, VP<sup>162,165,280</sup>, diámetro máximo de la lesión<sup>162,214</sup>, número de lesiones por paciente<sup>280</sup>, bajo nivel ADC en RMmp<sup>213</sup> y la experiencia del investigador<sup>280</sup>. En el caso del presente estudio, se propusieron 10 variables que se pueden obtener fácilmente en la práctica clínica habitual. Dichas variables son la edad, cilindros previos, PSA total, PSAL, PSAD, el VP, la clasificación PIRADS v2/v2.1, zona de la lesión en la RMmp (transición, central periférica o estroma), nivel de la lesión en la RMmp (ápex, medio o base) y la localización uni/bilateral en RMmp.

Para simplificar el nomograma y facilitar su uso, se decidió replantear la variable “zona de la lesión”, por la variable “zona atípica”, variable cualitativa dicotómica. La variable zona atípica incluyó a la ZC y al estroma fibromuscular anterior; ambas variables presentaban un resultado estadísticamente significativo en el estudio univariante y multivariante.

Resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante 6 variables: edad, PSA total, PSAD, VP, zona atípica y PIRADS; y las variables estudiadas con el análisis multivariante que presentan un resultado estadísticamente significativo son el PSAD, la zona atípica y el PIRADS, como muestra la tabla 29.

Se decidió incluir en el modelo predictivo las variables con resultado estadísticamente significativo; se excluyeron el PSA total y VP al incluir la PSAD que es el cociente entre ambos, evitando factores de confusión; y se incluyó la edad, ya que, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo, existe evidencia en la literatura entre la asociación estadísticamente significativa entre edad y CaP en trabajos que realizan análisis multivariante<sup>156,165,215</sup> y en modelos predictivos previamente publicados<sup>268,270,271,274,281</sup>.

Con estas 4 variables, el modelo presentó una buena precisión, con un AUC 0,91; presenta una S 82,52%, E 87,37%, VPP 87,63% y VPN 82,18%, clasificando correctamente al 84,85% de los pacientes. La comparación de las AUC de las variables independientes con la del modelo predictivo (tabla 30), sugiere que la combinación PIRADS con factores clínicos independientes es superior a los hallazgos de la RMmp o los factores clínicos por separado para evidenciar CaP. Curiosamente la PSAD predijo mejor el CaP (AUC 0,89) que el PIRADS (AUC 0,70). Aunque los modelos predictivos publicados no presenten este resultado, Filson y cols<sup>156</sup> concluyeron que tanto el PIRADS como el PSAD presentaban una fuerte asociación directa con la presencia de CaPcs; que el PIRADS 5 presentó un OR 9,0 veces mayor que el PIRADS 3 para evidenciar un CaPcs y el OR se incrementó en un 1,3 por cada incremento de 0,05 ng/ml/cc del PSAD. Distler y cols<sup>215</sup>, estudiando el mejor modelo predictivo (AUC 0.789, 90% CI 0.760-0.817) combinando sus variables independientes, concluyeron que la combinación del PSAD con el PIRADS mejoraba un 20% el VPN.

Hay que tener en cuenta que el OR de la localización en zona atípica (OR 2,75, CI95% 1,26-6,00,  $p < 0,011$ ) fue mayor al OR de la clasificación PIRADS (OR 2,44, CI95% 1,40-4,25,  $p < 0,002$ ). Este hallazgo permite generar la hipótesis de que las lesiones con el mismo PIRADS tienen distinto riesgo de presentar CaP según la localización de la misma. Sin embargo, si tal y como se ha decidido generalmente, los modelos predictivos descritos hasta la fecha utilizaron como punto de corte para biopsiar el PIRADS 4 y no el PIRADS 3, la variable PIRADS en el actual estudio presentaría una OR 8,45 (CI95% 2,57-25,99,  $p < 0,001$ ) y un AUC del 0,94; sin embargo, el supuesto modelo dejaría de clasificar a las zonas PIRADS3 que, como muestra el objetivo 5.5.1 del presente estudio, el 19,0% de ellas presentaron CaP.

Finalmente, la figura 56 presenta la fórmula para aplicar dicho nomograma. Hasta la fecha, el único estudio que presenta un modelo predictivo y nomograma es el de Zhang y cols<sup>281</sup>; estudio retrospectivo, realizado y validado (no independiente) sobre un total de 826 pacientes sin BP. El análisis multivariante presentó significación estadística en las variables edad, cociente PSA, PSAD, y PIRADS, con una AUC del 0,894 (95% CI, 0,863-0,926). En él, el punto de corte que mayor número de casos clasificó correctamente como CaP fue  $\geq 0,06$ , sin embargo, no presenta datos de S y E.

Se concluye que este nomograma es actualmente el más preciso (AUC 0,91), las características que lo hacen único son que la OR/AUC de la PSAD es mayor a la OR/AUC del PIRADS y que la variable nunca antes estudiada, zona atípica, presenta un OR/AUC de gran peso en el modelo predictivo, lo que sugiere que el paciente con BPN y persistente sospecha de CaP presenta un mayor riesgo de presentar CaP fuera de las zonas a biopsiar tradicionalmente, y por tanto habría escapado a las técnicas convencionales de biopsia transrectal. Por lo tanto, al integrar la interpretación de la

RMmp (PIRADS, zona atípica) a los indicadores clínicos objetivos (edad, PSAD), la sensibilidad y la especificidad para la detección de CaP mejoran significativamente, y el uso de nomogramas con estas nuevas variables puede ayudar a determinar con mayor precisión si es necesario someter al paciente a una biopsia, evitando procedimientos injustificados.

### 5.7. Limitaciones y puntos fuertes del estudio

Tras la discusión de los resultados, conviene exponer una serie de limitaciones y puntos fuertes del estudio:

Como limitaciones, el hecho de haber utilizado un esquema de BS no modificable no resuelve la posible influencia del investigador, debido a que la biopsia es una técnica explorador-dependiente<sup>282</sup>. El proceso de enmascaramiento sobre la BS de cada uno de los lóbulos no se ha llevado a cabo, ya que previamente se conoce la localización de las áreas sospechosas, y que posteriormente se biopsian. Por otro lado, el proceso de enmascaramiento de la BD (tamaño, PIRADS, localización, etc.) tampoco se ha llevado a cabo, debido a que el clínico encargado de realizar la biopsia estudia previamente el resultado de la RMmp, realiza la fusión de imágenes y elabora la estrategia de punción.

La principal limitación del modelo predictivo es la falta de validación externa independiente que permita confirmar su precisión diagnóstica y que permita su uso en la práctica clínica habitual.

El estudio ha incluido pacientes sin diagnóstico previo de CaP, sin tratamiento médico o quirúrgico de la HBP y con antecedente de al menos una BEp, por lo que los resultados no son extrapolables a una población con otras características.

Hay que poner en valor el hecho de que, pese a estas limitaciones, el presente estudio ha conseguido un tamaño muestral lo suficientemente extenso como para permitir estimar los resultados con una potencia estadística más que apropiada, siendo el segundo estudio en tamaño muestral (363 pacientes) de entre los ER.

Debido a que una única radióloga especializada en RM ha sido quien ha realizado la lectura de la RMmp y un único urólogo especializado en ecografía prostática y biopsia prostática ha sido quien ha fusionado ambas imágenes con el SNV y ha realizado la biopsia, el actual estudio presenta la más alta homogeneidad posible en su interpretación.

Otro punto fuerte del estudio es que, a diferencia de los ER, es el único que ha tenido en consideración como criterio de exclusión el efecto de 5-ARI, cirugías prostáticas previas o el uso de cateterismo urinario permanente, evitando potenciales sesgos.

Poner en valor que el presente estudio es el 2º de mayor tasa diagnóstica de CaP en BD y el 3º en biopsia sistemática de los ER. Y centrando la atención en el diagnóstico de CaPcs, presenta la tasa diagnóstica más alta entre los ER, tanto en BD como en BS.

Finalmente, el nomograma diseñado es actualmente el más preciso (AUC 0,91). Las características que lo hacen único son que la AUC de la PSAD es mayor a la AUC del PIRADS y que la variable nunca antes estudiada, zona atípica, presenta un AUC de gran peso en el modelo predictivo.

# CONCLUSIONES

---

## 6. CONCLUSIONES

### 6.1. Conclusiones respecto a los objetivos primarios

- 6.1.1. Evaluar la tasa diagnóstica de la biopsia dirigida a la lesión más una biopsia sistemática, en el CaP y CaPcs

La biopsia dirigida asociada a la biopsia sistemática presenta una tasa diagnóstica de CaP y CaPcs del 59,5% y 54,8%, respectivamente.

- 6.1.2. Evaluar el beneficio en la adición de la biopsia sistemática a la biopsia dirigida a la lesión, expresado como tasa de diagnóstico tanto en el CaP total como en el CaPcs y CaPnocs, y la afectación en la lateralidad del CaP.

La adición de una biopsia sistemática de 12 cilindros a una biopsia dirigida de 4 cilindros supone un incremento de la tasa diagnóstica de CaP en un 8,5% (del 51,0% al 59,5%) y de la tasa de CaPcs en un 6,9% (del 47,9% al 54,8%) a expensas de aumentar colateralmente la tasa de CaPnocs en un 2,2% (del 2,5% al 4,7%).

Dicha adición altera la lateralidad en el 14,4% de los casos de CaP, pudiendo modificar el tratamiento de elección en el 31,0% de los pacientes con CaP.

## 6.2. Conclusiones respecto a los objetivos secundarios

### 6.2.1. Estudiar y comparar la proporción de cilindros positivos para CaP y la afectación tumoral por cilindro en la BD frente a los de la BS

En pacientes con CaP, el número de cilindros positivos de la biopsia dirigida (62,4%) es mayor al de la biopsia sistemática (13,0%). La proporción de afectación tumoral media de la biopsia dirigida (43,6%) también es mayor que en la biopsia sistemática (15,8%).

### 6.2.2. Evaluar la relación entre la clasificación PIRADS, CaP/CaPcs y Gleason/ISUP, así como la relación entre la clasificación PIRADS y el número y proporción de afectación de los cilindros

La clasificación PIRADS se ha asociado con el CaP, el CaPcs, el ISUP, el número de cilindros afectados y la proporción de afectación tumoral por cilindro.

### 6.2.3. Estudiar los factores predictivos prebiopsia (biopsia dirigida junto a una biopsia sistemática) para un resultado anatomopatológico positivo de CaP y realizar un modelo predictivo con nomograma.

El modelo predictivo propuesto con las variables edad, PSAD, zona atípica (zona central o estroma fibromuscular anterior) y PIRADS, presenta un AUC de 0,91, con una sensibilidad del 82,5%, especificidad del 87,4%, un valor predictivo positivo del 87,6% y un valor predictivo negativo del 82,2%; y clasifica correctamente al 84,9% de los pacientes.

# ANEXOS

---

## 7. ANEXOS

## Anexo 1. Consentimiento informado para la biopsia

 <b>Hospital Universitario Ramón y Cajal</b>	APELLIDOS: NOMBRE: SERVICIO: CAMA:
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	Fecha Ingreso: N.H.C.
<b>BIOPSIA PROSTATICA</b>	
<b>SERVICIO: UROLOGÍA</b>	
<b>MÉDICO QUE INFORMA: APELLIDOS..... NOMBRE: .....</b>	
<p>1.- Mediante este procedimiento se pretende poder diferenciar entre enfermedades benignas y aquellas que no lo son, es decir, determinar si existe o no un cáncer de próstata.</p> <p>2.- El médico me ha explicado que el procedimiento requiere la administración de anestesia de cuyos riesgos me informará el servicio de anestesia.</p> <p>3.- Mediante esta técnica, pinchando a través del recto o bien el periné, que es la zona situada entre los testículos y el 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 como las vesículas seminales.</p> <p>4.- Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento, entre los primeros, aparte las reacciones al anestésico local, sepsis e infección generalizada, y entre las complicaciones locales, hematoma en la zona de intervención, hematuria o sangre en la orina, infección o dificultad miccional, uretrorragia o aparición de sangre en el orificio uretral y rectorragias o aparición de sangre por el ano.</p> <p>El médico me ha explicado que estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros...) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, incluyendo un riesgo de mortalidad.</p> <p>5.- El médico me ha explicado que para la realización de esta técnica puede ser necesaria una preparación previa, en ocasiones con peculiaridades como..... aunque puede ser posible su realización sin una preparación completa.</p> <p>También me ha explicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.</p> <p>Por mi situación actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada...) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones como.....</p> <p>6.- El médico me ha explicado que no existe otra alternativa más eficaz, ya que los marcadores prostáticos y las exploraciones radiológicas y ecográficas son complementarios.</p>	
El paciente D. .... o su representante legal declara que:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HA RECIBIDO INFORMACIÓN sobre el procedimiento propuesto y sus posibles alternativas.</li> <li>• ESTÁ SATISFECHO con la información recibida y ha tenido posibilidad de aclarar todas sus dudas sobre el tema.</li> <li>• CONCEDE SU CONSENTIMIENTO para que se le realice el procedimiento previsto y conoce su derecho a revocar dicho consentimiento en cualquier momento previo a la realización del mismo sin necesidad de tener que explicar sus causas.</li> </ul>	
Madrid, ..... de ..... de .....	
Fdo: EL INTERESADO O RESPONSABLE LEGAL	Fdo: EL MÉDICO INFORMANTE

Rev XI-16

CI.027

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO PARA BIOPSIA PROSTATICA

## Anexo 2. Preparación prebiopsia



Hospital Universitario  
Ramón y Cajal  
SaludMadrid Servicio de Urología



### UNIDAD DE DIAGNÓSTICO UROLÓGICO

#### PREPARACIÓN PARA BIOPSIA PROSTÁTICA EN UCMA

1. **ACUDIRÁ** a la Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria (UCMA) situada en la **planta 9 Centro** en la fecha y hora que le indique el Servicio de Admisión.
2. Debe acudir **ACOMPAÑADO DE UN ADULTO RESPONSABLE** y capacitado que deberá acompañarle en su regreso a casa.
3. Estará en **AYUNO ABSOLUTO**, sin comer ni beber (excepto lo indicado en el punto 5) desde las 12 de la noche anterior al ingreso.
4. Debe ponerse un **ENEMA DE 250CC** (Fisioenema® 250cc) **al menos dos horas antes** de la hora en que le hayan citado en la UCMA. Si le han citado antes de las 10 de la mañana puede ponérselo la noche antes.
5. **TOMARÁ UN COMPRIMIDO DE LEVOFLOXACINO 500MG** al salir de casa con un sorbo de agua (se le entregará con la preparación).
6. En caso de que tome **Adiro** (Ácido Acetil Salicílico, AAA) **100mg, no es necesario suspenderlo** antes de la prueba salvo que el Servicio de Anestesia o su Urólogo le indiquen lo contrario.
7. en caso de tomar **Clopidogrel o Adiro 300mg deberá sustituirlo por Adiro 100mg 7 días antes de la biopsia.**
8. Cualquier otra medicación que pueda afectar a la coagulación debe ser consultada con su urólogo o anestesista.
9. **NO OLVIDE TRAER EL DÍA DE LA BIOPSIA LA HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO FIRMADA Y FECHADA** que le entregará su urólogo.
10. Seguirá el resto de indicaciones dadas por el Servicio de Anestesia. En caso de dudas póngase en contacto con su urólogo o con la UCMA.

Fdo . Dr.

Madrid, a ..... de.....de 20.....

## Anexo 3. Aprobación del Comité de Ética del HURyC



### Conformidad de la Dirección del HURyC

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio:

Título del Estudio:

**RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DIRIGIDA A LA LESIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA GUIADA POR UN SISTEMA DE NAVEGACIÓN VIRTUAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

**Versión de Diciembre de 2018**

CEI/CEIm evaluador: Hospital Universitario Ramón y Cajal

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: **Dra. Victoria Gómez Dos Santos (Urología)**

Acepta la realización de dicho estudio en el centro, con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

Madrid a 20 de Diciembre de 2018

El director gerente




p.d.f. de 7/05/2018

Fdo. Dra Mª Angeles Gálvez Múgica

Anexo IX PNTs-CEIm  
V2.0 de 23/04/2018

 <b>Hospital Universitario Ramón y Cajal</b> <small>SaludMadrid</small>	<b>Comité de Ética de la Investigación con medicamentos</b>
---	---

**DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

DÑA. Itziar de Pablo López de Abechuco, Secretaria del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

**CERTIFICA**

Que se ha evaluado la propuesta referida al proyecto de investigación:

TÍTULO:

**RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DIRIGIDA A LA LESIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA GUIADA POR UN SISTEMA DE NAVEGACIÓN VIRTUAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

**Versión de Diciembre de 2018**

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

**Dra. Victoria Gómez Dos Santos / Hospital Universitario Ramón y Cajal**

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **17/12/2018 ACTA 356** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

<b>PRESIDENTE</b>	Sonsoles Sancho García.	Oncología Radioterápica
<b>VICEPRESIDENTE</b>	Mª Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
<b>SECRETARIO TECNICO</b>	Itziar de Pablo López de Abechuco	Farmacología Clínica
<b>VOCALES</b>	Mª Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troye	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias
	Guillermo García Ribas	Neurología
	Carmen Guillén Ponce	Oncología Médica. Miembro del Comité de ética asistencial.

Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2 Dcha)  
Tlfº.: 91 336 8322

E-mail: [ceic.hrc@salud.madrid.org](mailto:ceic.hrc@salud.madrid.org)

1

 <b>Hospital Universitario Ramón y Cajal</b>	<b>Comité de Ética de la Investigación con medicamentos</b>
---	---

	Rosa Ana Hernández Antolín	Cardiología
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición.
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.
	Alfonso Muriel García	Bioestadística Clínica
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética
	Carmen Ruiz Ballesteros	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Licenciada en Derecho
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	José Luis San Millán López	Genética Molecular
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria.
	Marta del Álamo Camuñas	Biología-IRYCIS
	Carmen Herrero Domínguez-Berrueta	Farmacéutica de Primaria
	Ana Jiménez Gordo	Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía.
	Javier Martínez González	Gastroenterología.
	Sergio Serrano Villar	Enfermedades Infecciosas. Miembro de la Comisión de Investigación.

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 20 de Diciembre de 2018


**Hospital Universitario  
Ramón y Cajal**  
 COMITÉ DE ÉTICA DE LA  
 INVESTIGACIÓN CON  
 MEDICAMENTOS

Fdo.: Dña. Itziar de Pablo López de Abechuco  
Secretaría CEIm

# BIBLIOGRAFÍA

---

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Heron M, Ph D, Anderson RN, Ph D. Changes in the Leading Cause of Death : Recent Patterns in Heart Disease and Cancer Mortality. NCHS Data Brief. 2016;(254):1–8.
2. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: A rapidly evolving field. BJU Int. 2013;109(1):1–7.
3. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. BJU Int. 2013;109(1):1–7.
4. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020.
5. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
6. 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;127:2893–917.
7. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. Eur Urol. 2016;70(5):862–74.
8. De La Orden G, Requejo S, Viqueira Q. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. Actas Urol Españolas. 2006;30(6):574–82.
9. Asociación Española de Urología [Internet]. Available from: <https://www.aeu.es/>
10. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012;110(11 B).
11. D’Amico A V., Whittington R, Bruce Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969–74.
12. Redecan. Home | Redecan [Internet]. Available from: <https://redecn.org/es/redecn>
13. Centro Nacional de Epidemiología. Información Vigilancia en Salud Pública [Internet]. Available from: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/Paginas/default.aspx>
14. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Martín VE CB. Cambios recientes en la mortalidad por cáncer de próstata en España: estudio de tendencias en el período 1991-2005. Actas Urol Españolas. 2008;32(2):184–9.
15. Larrañaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sánchez 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).
16. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology*. 2001;58(3):417–24.
  17. Luján M, Páez, Angulo JC, Granados R, Nevado M, Torres GM, et al. Contaminación de antígeno específico-prostático a largo plazo en la rama española del Estudio Aleatorizado Europeo de Screening del Cáncer de Próstata (ERSPC). *Actas Urol Españolas*. 2016;40(3):164–72.
  18. EAU Guidelines: Prostate Cancer | Uroweb [Internet]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
  19. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–57.
  20. Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin P, et al. Concordance of Tumor Differentiation Among Brothers with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2012;62(4):656–61.
  21. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012;30:143–8.
  22. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Ar Stattin P. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10).
  23. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*. 2017;44(1):47–56.
  24. Tan DSW, Mok TSK, Rebbeck TR. Cancer genomics: Diversity and disparity across ethnicity and geography. *J Clin Oncol*. 2016;34(1):91–101.
  25. Conti D V, Wang K, Sheng X, Bensen JT, Hazelett DJ, Cook MB, et al. Two Novel Susceptibility Loci for Prostate Cancer in Men of African Ancestry. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8).
  26. Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*. 2016;138:2579–91.
  27. Leitzmann MF, Rohrmann S. Clinical Epidemiology Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*. 2012;4–5.
  28. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent MÉ. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada *Chronic Disease epidemiology*. *BMC Public Health*. 2015;15(1).
  29. Sanchís-Bonet A, Ortiz-Vico F, Morales-Palacios N, Sánchez-Chapado M. Asociación entre síndrome metabólico y cáncer de próstata: Efecto sobre su agresividad y progresión. *Actas Urol Españolas*. 2015;39(3):154–60.
  30. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity Increases the Risk for High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE

- Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2936–42.
31. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol.* 2014;66(6):1012–20.
  32. Sanchis-Bonet A, Morales-Palacios N, Barrionuevo-Gonzalez M, Ortega-Polledo LE, Ortiz-Vico FJ, Sanchez-Chapado M. Central European Journal of Urology Does obesity modify prostate cancer detection in a European cohort? *J Urol.* 2017;70:30–6.
  33. Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, Bueno-de-Mesquita HB, Chan JM, Chen C, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol.* 2018;74(5):585–94.
  34. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol.* 2015;193(1):80–6.
  35. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192–202.
  36. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* 2014;66(6):1054–64.
  37. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology.* 1993;42(4):365–74.
  38. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol.* 2008;54(3):581–8.
  39. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986;136(6):1228–30.
  40. Gosselaar C, Kranse R, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. *Prostate.* 2008;68(9):985–93.
  41. Iniestares España Rodríguez-Patrón Rodríguez ES, Dehesa M, Revilla B, Javier F, González A, Zucharino L, et al. Papel del volumen prostático en la biopsia transrectal ecodirigida de próstata: ¿Es un marcador tan importante como el PSA? *Arch Esp Urol.* 2005;58(9):903–13.
  42. Corey E, Wegner SK, Corey MJ, Vessella RL. Prostate-specific antigen: characterization of epitopes by synthetic peptide mapping and inhibition studies. *Clin Chem.* 1997;43(4):575–84.
  43. Barry MJ. PSA screening for prostate cancer: the current controversy--a viewpoint. Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases. *Ann Oncol.* 1998;9(12):1279–82.

44. Armitage TG, Cooper EH, Newling DWW, Robinson MRG, Appleyard I. The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *BJU Int.* 1988;62(6):584–9.
45. Neal DE, Moon TD, Clejan S, Sarma D. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate.* 1992;20(2):105–11.
46. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology.* 1989;33(6):465.
47. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1996;47(4):511–6.
48. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909–16.
49. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1992;147(3):810–4.
50. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1993;42(3):276–82.
51. Brawer MK KR. Antígeno específico prostático. *Fast Facts.* Ediciones médicas SL. 2001;7–22.
52. Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, Robinson MC, Kumar R, Marsden L, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;7:107.
53. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico A V., Volk RJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *Cancer J Clin.* 2010;60(2):70–98.
54. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol.* 2017;197(2S):S200–7.
55. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol.* 2008;179(6):2181–6.
56. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Fozard JL. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA.* 1992;267(16):2215.
57. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Clinical observations on the doubling time of prostate cancer. *Eur Urol.* 1993;23:60–3.

58. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1–8.
59. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, et al. A Precursor Form of Prostate-specific Antigen Is More Highly Elevated in Prostate Cancer Compared with Benign Transition Zone Prostate Tissue. *Cancer Res Treat*. 2000;60:756–9.
60. Lazzeri M, Briganti A, Scattoni V, Lughezzani G, Larcher A, Gadda GM, et al. Serum index test %[-2]proPSA and Prostate Health Index are more accurate than prostate specific antigen and %fPSA in predicting a positive repeat prostate biopsy. *J Urol*. 2012;188(4):1137–43.
61. Makarov D V, Isharwal S, Sokoll LJ, Landis P, Marlow C, Epstein JI, et al. Pro-Prostate-Specific Antigen Measurements in Serum and Tissue Are Associated with Treatment Necessity among Men Enrolled in Expectant Management for Prostate Cancer. *Clin Cancer*. 2009;15(23):7316–21.
62. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA et al. DD3: A New Prostate-specific Gene, Highly Overexpressed in Prostate Cancer 1. *Cancer Res Treat*. 1999;59:5975–9.
63. Groskopf J, Aubin SMJ, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C, et al. APTIMA PCA3 Molecular Urine Test: Development of a Method to Aid in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Chem*. 2006;52(6):1089–95.
64. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PFA, et al. Clinical Utility of the PCA3 Urine Assay in European Men Scheduled for Repeat Biopsy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1081–8.
65. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S. Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico de cáncer de próstata: revisión sistemática y metanálisis. *Actas Urol Españolas*. 2010;34(4):346–55.
66. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing Unnecessary Biopsy During Prostate Cancer Screening Using a Four-Kallikrein Panel: An Independent Replication. *J Clin Oncol*. 2010;28:2493–8.
67. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A Multi-institutional Prospective Trial in the USA Confirms that the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-grade Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(3):464–70.
68. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:180–93.
69. Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Ramírez M, Rubio L, Collado A, Casanova J, et al. Resultados del uso expandido del PCA3 score en una población española con sospecha de cáncer de próstata. *Actas Urol Españolas*. 2011;35(10):589–96.
70. Beach KW. 1975–2000: A quarter century of ultrasound technology. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18(4):377–88.
71. Grosgeat . Y. l'oreille à l'oeil, ou les revolutions de la cardiologie. *La Presse Médicale*.

- 1993.
72. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M TM. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Arch Pathol Lab Med.* 1968;59(4):273–9.
  73. Lee F, McLeary RD, Kumasaka GH, Borlaza GS, Straub WH, Gray JM, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: Location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate.* 1985;7(2):117–29.
  74. Martínez Serrano C. Historia de la ecografía. *Med Balear.* 1995;10(3):160–2.
  75. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta radiol.* 1990;31(6):597–600.
  76. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, De La Rosette J, De Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int.* 2012;110(7):942–8.
  77. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44(1):21–31.
  78. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997;157(3):902–6.
  79. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol.* 1989;142(1):76–82.
  80. Rifkin MD, Choi H. Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of the prostate. *Radiology.* 1988;166(3):619–22.
  81. Herranz Amo F, Verdu Tartajo F, Diez Cordero JM, Hernandez Fernandez C, Rodriguez Fernandez E, LastName F, et al. Relación entre los nódulos hipoecoicos periféricos de la glándula prostática y el cáncer de próstata. *Actas Urol españolas.* 1996;20(8):725–32.
  82. Herranz Amo F, Verdú Tartajo Juan Ignacio Martínez Salamanca F. Monográfico: ecografía urológica, cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch Esp Urol.* 2006;59:361–75.
  83. Ragde H, Aldape HC, Bagley CM. Ultrasound-guided prostate biopsy Biopsy gun superior to aspiration. *Urology.* 1988;32(6):503–6.
  84. 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):23–7.
  85. 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.
  86. Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical significance of false negative sextant prostate biopsies. *J Urol.* 1998;159(4):1247–50.

87. Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: Preliminary report. *Urology*. 1999;54(3):486–9.
88. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995;45(1):2–12.
89. Rodríguez-Patron Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, García González R, Arias Fúnez F, Lennie Zuccarino A, Sanz Mayayo E. Biopsia transrectal ecodirigida de próstata: Aportación de una unidad urológica de diagnóstico ecográfico tras 10 años de experiencia. *Arch Esp Urol*. 2006;59(4):397–406.
90. Ballentine Carter H. Prediction of significant cancer in men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *World J Urol*. 1997;15(6):359–63.
91. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan D. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995;46(6):831–6.
92. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabé M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997;49(1):55–9.
93. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR, Brawer MK. The effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol*. 1998;160:1718–21.
94. Eskew LA, Bare RL, Mccullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *Am Urol Assoc*. 1997;157:199–203.
95. 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):471–6.
96. 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.
97. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, Mayayo Dehesa T, Lennie Zucharino A, González Galán A, Peral Amorós M. Complicaciones de la biopsia transrectal ecodirigida prostática y tolerancia según el paciente y el realizador. Estudio de 305 pacientes. *Arch Esp Urol*. 2002;55(5):509–21.
98. 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):86–92.
99. Walz J, Graefen M, Chun FKH, 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.
100. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the Prostate Using a Stereotactic Transperineal Technique. *J Urol*. 2006;176(4):1376–81.
101. 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.

102. 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.
103. Rodriguez-Patron Rodriguez R, Mayayo Dehesa T, Alonso González M, Burgos Revilla FJ, Lennie Zucharino A. Results of a series of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate in 6000 patients. Part I: pathology, digital rectal examination, transrectal ultrasound, and PSA. *Arch Esp Urol*. 2005;58(7):611–22.
104. Rodriguez-Patron Rodriguez R, Mayayo Dehesa T, Burgos Revilla FJ, Alonso González M, Lennie Zucharino A, García González R. Results of a series of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate in 6000 patients. Part II: PSA derived parameters. *Arch Esp Urol*. 2005;58(7):623–34.
105. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(14):23322–36.
106. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: Who, how and when? A review. *Eur Urol*. 2002;42(2):93–103.
107. CODATA Values of the Fundamental Constants [Internet]. Available from: <https://physics.nist.gov/cgi-bin/cuu/Category?view=html&Atomic+and+nuclear.x=76&Atomic+and+nuclear.y=6>
108. Sánchez del Río C. Estructura de los núcleos atómicos. In: *Física Cuántica*. Pirámide; 2003. p. 882–99.
109. Lee VS. Herman Yaggi Carr, PhD (1924-2008): a tribute. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(6):1243–7.
110. Canals L M. Historia de la resonancia magnética de Fournier a Lauterbur y Mansfield: nadie sabe para quien trabaja. *Rev Chil Radiol*. 2008;14(1):39–45.
111. Velazquez A. Series de Fourier, Transformadas de Fourier y Aplicaciones Fourier series, Fourier Transforms and Applications. In: *Divulgaciones matemáticas*. 1997. p. 43–60.
112. Gili J. Introducción biofísica a la resonancia magnética. In: *Historia de la RM*. Barcelona; 2000.
113. Odeblad E, Lindström G. Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biologic samples. *Acta radiol*. 2008;434(SUPPL. 434):57–61.
114. Damadian R, Zaner K, Hor D, DiMaio T. Human Tumors Detected by Nuclear Magnetic Resonance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(4):1471–3.
115. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. 1973;242(5394):190–1.
116. Mansfield P, Maudsley AA, Sc B. Medical imaging by NMR. *BJU Int*. 1977;50:188–94.
117. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI–ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol*. 2013;23(1):43.
118. Fulgham PF, Rukstalis DB, Turkbey IB, Rubenstein JN, Taneja S, Carroll PR, et al. AUA

- Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol*. 2017;198(4):832–8.
119. Home | American College of Radiology [Internet]. Available from: <https://www.acr.org/>
  120. Camacho-Piedra C, Espíndola-Zarazúa V. Actualización de la nomenclatura BI-RADS<sup>®</sup> por mastografía y ultrasonido BI-RADS<sup>®</sup> nomenclature update in mammography and sonography El BI-RADS<sup>®</sup> (Breast Imaging Report and Database System) es un sistema. *An Radiol Mex*. 2018;17:100–8.
  121. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics*. 2016;36(3):623–39.
  122. CT/MRI LI-RADS v2018 | American College of Radiology [Internet]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018>
  123. Home | AASLD [Internet]. Available from: <https://www.aasld.org/>
  124. National Comprehensive Cancer Network - Home [Internet]. Available from: <https://www.nccn.org/>
  125. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur J Radiol*. 2012;22(4):746.
  126. PI-RADS<sup>®</sup> v2.1 PI-RADS<sup>®</sup> Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1 PI-RADS<sup>®</sup> Prostate Imaging-Reporting and Data System 2019 Version 2.1.
  127. Vilanova JC, Comet J, Garcia-Figueiras R, Barceló J, Boada M. Utilidad de la resonancia magnética en el cáncer de próstata. *Radiologia*. 2010;52(6):513–24.
  128. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: A multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243(1):28–53.
  129. Somford DM, Fütterer JJ, Hambroek T, Barentsz JO. Diffusion and Perfusion MR Imaging of the Prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2008;16(4):685–95.
  130. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol*. 2007;63(3):335–50.
  131. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;180(2):223–30.
  132. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm<sup>3</sup>) spatial resolution. *Radiology*. 1996;198(3):795–805.
  133. Rodríguez-Patrón Rodríguez R, González Gordaliza MC, Sanz Mayayo E, Burgos Revilla FJ. Biopsia prostática: de la biopsia del órgano a la biopsia de la lesión. Papel de la resonancia magnética y sistemas de biopsia basados en ella. *Arch Esp Urol*. 2016;69(3):101–16.
  134. Beyersdorff D, Winkel A, Hamm B, Lenk S, Loening SA, Taupitz M. MR imaging-guided

- prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: Initial results. *Radiology*. 2005;234(2):576–81.
135. Kuru TH, Herden J, Zugor V, Akbarov I, Pfister D, Porres D, et al. How to Perform Image-guided Prostate Biopsy: In-bore and Fusion Approaches. *Eur Urol*. 2016;2(2):151–3.
  136. Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-Van De Kaa CA, Hambroek T, et al. Three-Tesla Magnetic Resonance–Guided Prostate Biopsy in Men With Increased Prostate-Specific Antigen and Repeated, Negative, Random, Systematic, Transrectal Ultrasound Biopsies: Detection of Clinically Significant Prostate Cancers. *Eur Urol*. 2012;62(5):902–9.
  137. Woodrum DA, Gorny KR, Greenwood B, Mynderse LA. MRI-Guided Prostate Biopsy of Native and Recurrent Prostate Cancer. *Semin Radiol*. 2016;33(3):196–205.
  138. Streicher J, Meyerson BL, Karivedu V, Sidana A. A review of optimal prostate biopsy: indications and techniques. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1–8.
  139. Galante Romo MI, Ciappara Paniagua M, Moreno Sierra J. Fusion biopsy. Analysis of fusion software platforms. *Arch Esp Urol*. 2019;72(8):794–803.
  140. Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, Suetomi T, Tsutsumi M, Irie T, et al. Real-time Virtual Sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *J Urol*. 2010;17(10):855–60.
  141. Ukimura O, Desai MM, Palmer S, Valencerina S, Gross M, Abreu AL, et al. 3-Dimensional Elastic Registration System of Prostate Biopsy Location by Real-Time 3-Dimensional Transrectal Ultrasound Guidance With Magnetic Resonance/Transrectal Ultrasound Image Fusion. *J Urol*. 2012;187(3):1080–6.
  142. Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, Fenstermaker M, Huang R, Wysock JS, et al. Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, Biopsy Indication, and MRI-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Outcomes. *Eur Urol*. 2016;69(3):512–7.
  143. Sarkar S, Das S. A Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomed Eng Comput Biol*. 2016;7(Suppl 1):1.
  144. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, et al. Comparison of MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA*. 2015;313(4):390–7.
  145. Le JD, Huang J, Marks LS. Targeted prostate biopsy: value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer. *Asian J Androl*. 2014;16(4):522–9.
  146. 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.
  147. Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, et al. Value of Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging and Dynamic Contrast-Enhanced Imaging for Detecting Prostate Cancer Foci in Men With Prior Negative Biopsy. *Clin Cancer*. 2010;16(6):1875–83.
  148. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate

- cancer diagnosis : Multiparametric mr-targeted biopsy with cognitive and transrectal us-mr fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study. *Radiology*. 2013;268(2):461–9.
149. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SAW, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic Resonance Imaging Guided Prostate Biopsy in Men With Repeat Negative Biopsies and Increased Prostate Specific Antigen. *J Urol*. 2010;183(2):520–8.
  150. Kaufmann S, Kruck S, Kramer U, Gatidis S, Stenzl A, Roethke M, et al. Direct comparison of targeted MRI-guided biopsy with systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in patients with previous negative prostate biopsies. *Urol Int*. 2015;94(3):319–25.
  151. Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: Analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol*. 2012;30(2):213–8.
  152. Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, Dietz E, Maxeiner A, Hell N, et al. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal usguided biopsy with a negative finding-multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Int Braz J Urol*. 2011;37(3):403.
  153. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, Quentin M, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol*. 2015;68(4):713–20.
  154. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Thomsen HS. A Prospective Comparison of Selective Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Fusion-Targeted and Systematic Transrectal Ultrasound-Guided Biopsies for Detecting Prostate Cancer in Men Undergoing Repeated Biopsies. *Urol Int*. 2017;99(4):384–91.
  155. Bonet Xavier, Suarez-Novo José F, Castells Manel, Serrallach Marc, Beato Sergi, Picola Natalia, et al. Targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with systematic biopsies prostate cancer detection. Initial experience. *Arch Esp Urol*. 2020;73(3):192–201.
  156. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, Huang J, Lieu P, Dorey FJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer*. 2016;122(6):884–92.
  157. Hansen NL, Kesch C, Barrett T, Koo B, Radtke JP, Bonekamp D, et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int*. 2017;120(5):631–8.
  158. Hansen N, Patruno G, Wadhwa K, Gaziev G, Miano R, Barrett T, et al. Magnetic Resonance and Ultrasound Image Fusion Supported Transperineal Prostate Biopsy Using the Ginsburg Protocol: Technique, Learning Points, and Biopsy Results. *Eur Urol*. 2016;70(2):332–40.
  159. Lawrence EM, Tang SYW, Barrett T, Koo B, Goldman DA, Warren AY, et al. Prostate cancer: Performance characteristics of combined T2W and DW-MRI scoring in the setting of template transperineal re-biopsy using MR-TRUS fusion. *Eur J Radiol*.

- 2014;24(7):1497–505.
160. Mariotti GC, Costa DN, Pedrosa I, Falsarella PM, Martins T, Roehrborn CG, et al. Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients. *Urol Oncol*. 2016;34(9):9–14.
  161. Noh T II, Tae JH, Kim HK, Shim JS, Kang SG, Sung DJ, et al. Diagnostic Accuracy and Value of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Transperineal Targeted and Template Systematic Prostate Biopsy Based on Bi-parametric Magnetic Resonance Imaging. *Cancer Res Treat*. 2020;52(3):714–21.
  162. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, MacAiran M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 2014;65(4):809–15.
  163. Dal Moro F, Zecchini G, Morlacco A, Gardiman MP, Lacognata CS, Lauro A, et al. Does 1.5 T mpMRI play a definite role in detection of clinically significant prostate cancer? Findings from a prospective study comparing blind 24-core saturation and targeted biopsies with a novel data remodeling model. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(1):115–23.
  164. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Candiano G, Pietropaolo F, Pennisi M, et al. Prostate cancer detection at repeat biopsy: Can pelvic phasedarray multiparametric MRI replace saturation biopsy? *Anticancer Res*. 2013;33(3):1195–200.
  165. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol*. 2012;188(6):2152–7.
  166. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol*. 2019;75(4):582–90.
  167. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol*. 2019;2(6):617–24.
  168. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol*. 1968;49(3):347–57.
  169. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
  170. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology*. 1981;17(3 Suppl.):11–6.
  171. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol*. 1978;15(4):340–5.
  172. 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.
173. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter 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.
  174. 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.
  175. Sánchez-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.
  176. 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.
  177. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology.* 2002;59(5):698–703.
  178. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(6):835–43.
  179. Bassler TJ, Orozco R, Bassler IC, Boyle LM, Bormes T. Adenosquamous carcinoma of the prostate: case report with DNA analysis, immunohistochemistry, and literature review. *Urology.* 1999;53(4):832–4.
  180. Kristiansen G. Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. *Histopathology.* 2012;60(1):125–41.
  181. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol.* 1986;17(1):64–71.
  182. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1201–7.
  183. Jiang Z, Iczkowski KA, Woda BA, Tretiakova M, Yang XJ. P504S Immunostaining Boosts Diagnostic Resolution of “Suspicious” Foci in Prostatic Needle Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(1):99–107.
  184. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemotherapy Report. Open J Pathol.* 1966;50:125–8.
  185. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol.* 1974;111(1):58–64.
  186. D.F. G. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group, Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. 9:171–197. - Search. *Urol Pathol.* 1977;9:171–97.

187. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292–306.
188. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Bastacky S, López Beltrán A, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228–42.
189. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(4):e1–7.
190. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244–52.
191. Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Incrocci L, et al. Presence of invasive cribriform or intraductal growth at biopsy outperforms percentage grade 4 in predicting outcome of Gleason score 3+4=7 prostate cancer. *Mod Pathol.* 2017;30(8):1126–32.
192. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428–35.
193. Kryvenko ON, Epstein JI. Prostate Cancer Grading: A Decade After the 2005 Modified Gleason Grading System. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1140–52.
194. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;3(4–5):487–97.
195. Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, Steigler A, Murray JD, Atkinson C, et al. Validation of International Society of Urological Pathology grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data. *Pathology.* 2015;47(6):520–5.
196. Braunhut BL, Punnen S, Kryvenko ON. Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(4):759–74.
197. Stamey TA, Freiha FS, Mcneal JE, Redwine EA, Whiffenzore AS, Schmid HP. Synthesis of thyroglobulin in thyroid carcinoma patients after radioiodine therapy. *Cancer.* 1983;52(12):2240–4.
198. Kaplan EJ, Hanks GE. Use of Transrectal Ultrasound to Stage Prostate Cancer. *JAMA.* 1994;272(7):516.
199. 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.
200. 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.
201. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer.* 2004;101(9):2001–5.
  202. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: Lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol.* 2001;166(1):104–10.
  203. 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.
  204. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and Clinical Findings to Predict Tumor Extent of Nonpalpable (Stage T1 c) Prostate Cancer. *JAMA.* 1994;271(5):368–74.
  205. Hernández-Medina JA, García-Morata F, Díez-Calzadilla N, Martínez-Jabaloyas JM, Rodríguez-Navarro R, Soriano-Sarria P, et al. Caracterización clínica del cáncer de próstata potencialmente insignificante en la biopsia prostática. *Actas Urol Españolas.* 2013;37(1):27–32.
  206. Uroweb - European Association of Urology (EAU) [Internet]. Available from: <https://uroweb.org/>
  207. AUA - Home - American Urological Association [Internet]. Available from: <https://www.auanet.org/>
  208. European Society for Medical Oncology [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/>
  209. García García JA, Reding Bernal A LAJ. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica | Revista Investigación en Educación Médica. *Investig en Educ Médica.* 2013;2(8):217–24.
  210. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Fütterer JJ, Gill IS, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: Recommendations from an international working group. *Eur Urol.* 2013;64(4):544–52.
  211. Kesch C, Radtke JP, Popeneciu IV, Gasch C, Dieffenbacher SC, Klein T, et al. TOP: Prospective evaluation of a volume based, computer assisted method for transperineal optimized prostate biopsy. *Urol Int.* 2017;99(2):149–55.
  212. Mortezaei A, Märzendorfer O, Donati OF, Rizzi G, Rupp NJ, Wettstein MS, et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Fusion Guided Targeted Biopsy Evaluated by Transperineal Template Saturation Prostate Biopsy for the Detection and Characterization of Prostate Cancer. *J Urol.* 2018;200(2):309–18.
  213. Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, Turkbey B, Kavoussi LR, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.*

- 2015;115(4):562–70.
214. Cabello MÁR, Migueláñez JLS, Rubio SM, Fúnez FA, Abad PG, Guivernau MJC, et al. Evaluación Del Sistema Pi-Radsv2 En Una Cohorte De Pacientes Sometidos A Biopsia Prostática Por Fusión. *Arch Esp Urol*. 2020;73(1):1–10.
  215. Distler F, Radtke JP, Kesch C, Roethke M, Schlemmer HP, Roth W, et al. Value of MRI/ultrasound fusion in primary biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *Urologe*. 2016;55(2):146–55.
  216. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;387(19):1767–77.
  217. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala Jr AA, Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2011;186(4):1281–5.
  218. Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu I V., Huettenbrink C, et al. Comparative Analysis of Transperineal Template Saturation Prostate Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy with Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Guidance. *J Urol*. 2015;193(1):87–94.
  219. Watts KL, Frechette L, Muller B, Ilinksy D, Kovac E, Sankin A, et al. Systematic review and meta-analysis comparing cognitive vs. image-guided fusion prostate biopsy for the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2020;38(9):19–25.
  220. Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, Briggs T, Barratt D, Charman SC, et al. Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial. *J Urol*. 2018;200(6):1227–34.
  221. Hamid S, Donaldson IA, Hu Y, Rodell R, Villarini B, Bonmati E, et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. *Eur Urol*. 2019;75(5):733–40.
  222. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):343–51.
  223. Wegelin O, van Melick HHE, Hoofst L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO, et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol*. 2017;71(4):517–31.
  224. Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(5):e860–70.

225. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1).
226. 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.
227. 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.
228. Lu AJ, Syed JS, Ghabili K, Hsiang WR, Nguyen KA, Leapman MS, et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2019;76(1):14–7.
229. 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.
230. Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol*. 2004;172(1):94–7.
231. Eskew LA, Bare RL, Mccullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *Am Urol Assoc*. 1997;157:199–203.
232. Alonso AR, Blanco AG, Pita Fernández S, Pascual GS, Bonelli Martín C, Franco JL, et al. Diagnóstico del cáncer de próstata mediante biopsia ampliada de 24 cilindros. *Actas Urol Españolas*. 2005;29(10):934–42.
233. Mabjeesh NJ, Lidawi G, Chen J, German L, Matzkin H. High detection rate of significant prostate tumours in anterior zones using transperineal ultrasound-guided template saturation biopsy. *BJU Int*. 2012;110(7):993–7.
234. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Dehò 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.
235. Rodríguez RR patrón, Dehesa TM, González RG, Fúnez FA, Lennie A, Sanz E. Unidad Urológica de diagnóstico ecográfico tras 10 años. *Arch Esp Urol*. 2006;4:397–406.
236. Rodriguez-Patron Rodriguez R, Mayayo Dehesa T, Burgos Revilla FJ, Alonso González M, Lennie Zucharino A, García González R. Papel del volumen prostático en la biopsia transrectal ecodirigida de próstata: ¿Es un marcador tan importante como el PSA? *Arch Esp Urol*. 2005;58(9):903–13.
237. Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007;70(6):1117–20.
238. Baco E, Ukimura O, Rud E, Vlatkovic L, Svindland A, Aron M, et al. Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol*. 2015;67(4):787–94.

239. Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, Fosså SD, Berner A, Busch C, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int.* 2009;103(12):1647–54.
240. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 2005;293(17):2095–101.
241. Shoji S, Hiraiwa S, Ogawa T, Kawakami M, Nakano M, Hashida K, et al. Accuracy of real-time magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion image-guided transperineal target biopsy with needle tracking with a mechanical position-encoded stepper in detecting significant prostate cancer in biopsy-naïve men. *Int J Urol.* 2017;24(4):288–94.
242. Quentin M, Blondin D, Arsov C, Schimmöller L, Hiester A, Godehardt E, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging guided in-bore prostate biopsy versus systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy in biopsy naïve men with elevated prostate specific antigen. *J Urol.* 2014;192(5):1374–9.
243. Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol.* 2014;66(1):22–9.
244. Salami SS, Kaplan JB, Nallandhighal S, Takhar M, Tosoian JJ, Lee M, et al. Biologic Significance of Magnetic Resonance Imaging Invisibility in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;3(3):1–12.
245. Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nature.* 2009;6(4):205–15.
246. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary Trends in Low-Risk Prostate Cancer: Risk Assessment and Treatment. *J Urol.* 2007;178(3 Pt 2):S14.
247. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Mouraviev V. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: Implications for unilateral ablative therapy. *Prostate.* 2008;68(13):1380–6.
248. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):181–91.
249. Medina AA, Rodríguez RRP, Hernández MR, Alcaraz MM, Barreras SG, Conejo GF, et al. Identifying Risk Factors for MRI-Invisible Prostate Cancer in Patients Undergoing Transperineal Saturation Biopsy. *Res Reports Urol.* 2021;13:723–31.
250. Labra A, González F, Silva C, Franz G, Pinochet R, Gupta RT. MRI/TRUS fusion vs. systematic biopsy: intra-patient comparison of diagnostic accuracy for prostate cancer using PI-RADS v2. *Abdom Radiol.* 2020;45(7):2235–43.
251. Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection:

- A prospective study. *J Urol*. 2014;192(1):67–74.
252. Matsugasumi T, Baco E, Palmer S, Aron M, Sato Y, Fukuda N, et al. Prostate Cancer Volume Estimation by Combining Magnetic Resonance Imaging and Targeted Biopsy Proven Cancer Core Length: Correlation with Cancer Volume. *J Urol*. 2015;194(4):957–65.
  253. Okoro C, George AK, Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, Shakir NA, et al. Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasonography Fusion Prostate Biopsy Significantly Outperforms Systematic 12-Core Biopsy for Prediction of Total Magnetic Resonance Imaging Tumor Volume in Active Surveillance Patients. *J Endourol*. 2015;29(10):1115–21.
  254. Martorana E, Pirola GM, Scialpi M, Micali S, Iseppi A, Bonetti LR, et al. Lesion volume predicts prostate cancer risk and aggressiveness: validation of its value alone and matched with prostate imaging reporting and data system score. *BJU Int*. 2017;120(1):92–103.
  255. Hofbauer SL, Maxeiner A, Kittner B, Heckmann R, Reimann M, Wiemer L, et al. Validation of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol*. 2018;200(4):767–73.
  256. Borkowetz A, Platzek I, Toma M, Renner T, Herout R, Baunacke M, et al. Evaluation of prostate imaging reporting and data system classification in the prediction of tumor aggressiveness in targeted magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy. *Urol Int*. 2017;99(2):177–85.
  257. Walker SM, Mehralivand S, Harmon SA, Sanford T, Merino MJ, Wood BJ, et al. Prospective Evaluation of PI-RADS Version 2.1 for Prostate Cancer Detection. *Am J Roentgenol*. 2020;215(5):1098–103.
  258. Syed JS, Nguyen KA, Nawaf CB, Bhagat AM, Huber S, Levi A, et al. Prostate zonal anatomy correlates with the detection of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion–targeted biopsy in patients with a solitary PI-RADS v2–scored lesion. *Urol Oncol*. 2017;35(9):19–24.
  259. Otti VC, Miller C, Powell RJ, Thomas RM, McGrath JS. The diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging before biopsy in the detection of prostate cancer. Vol. 123, *BJU International*. 2019. 82–90 p.
  260. Welch HG, Fisher ES, Gottlieb DJ, Barry MJ. Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-SEER population during the PSA era. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(18):1395–400.
  261. Gershman B, Van Houten HK, Herrin J, Moreira DM, Kim SP, Shah ND, et al. Impact of Prostate-specific Antigen Screening Trials and Revised PSA Screening Guidelines on Rates of Prostate Biopsy and Postbiopsy Complications. *Eur Urol*. 2017;71(1):55–65.
  262. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353–65.
  263. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(6):1046–55.

264. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet Oncol.* 2014;384(9959):2027–35.
265. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):529–34.
266. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(1):79–85.
267. Chen R, Xie L, Xue W, Ye Z, Ma L, Gao X, et al. Development and external multicenter validation of Chinese Prostate Cancer Consortium prostate cancer risk calculator for initial prostate biopsy. *Urol Oncol.* 2016;34(9):1–7.
268. Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes after radical prostatectomy. *Cancer.* 2011;117(22):5039.
269. Godoy G, Chong KT, Cronin A, Vickers A, Laudone V, Touijer K, et al. Extent of pelvic lymph node dissection and the impact of standard template dissection on nomogram prediction of lymph node involvement. *Eur Urol.* 2011;60(2):195–201.
270. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22–9.
271. Sandeman K, Eineluoto JT, Pohjonen J, Erickson A, Kilpeläinen TP, Järvinen P, et al. Prostate MRI added to CAPRA, MSKCC and Partin cancer nomograms significantly enhances the prediction of adverse findings and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *PLoS One.* 2020;15(7).
272. Rayn KN, Bloom JB, Gold SA, Hale GR, Baiocco JA, Mehralivand S, et al. Added Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Clinical Nomograms for Predicting Adverse Pathology in Prostate Cancer. *J Urol.* 2018;200(5):1041–7.
273. Schütz V, Kesch C, Dieffenbacher S, Bonekamp D, Hadaschik BA, Hohenfellner M, et al. Multiparametric MRI and MRI/TRUS Fusion Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1096:87–98.
274. Truong M, Wang B, Gordetsky JB, Nix JW, Frye TP, Messing EM, et al. Multi-institutional nomogram predicting benign prostate pathology on magnetic resonance/ultrasound fusion biopsy in men with a prior negative 12-core systematic biopsy. *Cancer.* 2018;124(2):278–85.
275. Bjurlin MA, Renson A, Rais-Bahrami S, Truong M, Rosenkrantz AB, Huang R, et al. Predicting Benign Prostate Pathology on Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Biopsy in Men with a Prior Negative 12-core Systematic Biopsy: External Validation of a Prognostic Nomogram. *Eur Urol.* 2019;5(5):815–22.
276. Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, Freitag MT, Alt CD, Celik K, et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk

- Modeling of Prostate Cancer-Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *Eur Urol.* 2017;72(6):888–96.
277. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):173–80.
278. 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):1144–9.
279. Ting F, Van Leeuwen PJ, Thompson J, Shnier R, Moses D, Delprado W, et al. Assessment of the performance of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy against a combined targeted plus systematic biopsy approach using 24-core transperineal template saturation mapping prostate biopsy. *Prostate Cancer.* 2016;2016:1–8.
280. Berg S, Hanske J, Von Landenberg N, Noldus J, Brock M. Institutional Adoption and Apprenticeship of Fusion Targeted Prostate Biopsy: Does Experience Affect the Cancer Detection Rate? *Urol Int.* 2020;104(5–6):476–82.
281. Zhang Y, Zhu G, Zhao W, Wei C, Chen T, Ma Q, et al. A PI-RADS-Based New Nomogram for Predicting Clinically Significant Prostate Cancer: A Cohort Study. *Cancer Res Treat.* 2020;12:3631–41.
282. 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.